

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIFMIOR 25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține etanercept 25 mg.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC). Etanercept reprezintă un dimer al unei proteine chimerice obținută printr-o metodă de inginerie genetică ce constă în cuplarea domeniului de legare extracelulară al receptorului 2 uman al factorului de necroză tumorală (TNFR2/p75) cu domeniul Fc al IgG1 umane. Această componentă Fc conține regiunea de articulară și regiunile CH₂ și CH₃ ale IgG1, dar nu și regiunea CH₁ a acestuia. Etanercept conține 934 de aminoacizi și are o masă moleculară aparentă de aproximativ 150 de kilodaltoni. Activitatea specifică a etanerceptului este de $1,7 \times 10^6$ unități/mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Pulberea este de culoare albă. Solventul este un lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, LIFMIOR este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

LIFMIOR poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, LIFMIOR este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, LIFMIOR și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Utilizarea LIFMIOR la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. LIFMIOR și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipuri poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

Spondilartrita axială

Spondilita anchilozantă (SA)

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

Spondilartrita axială fără semne radiologice

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea și supravegherea tratamentului cu LIFMIOR vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau formei de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează LIFMIOR trebuie să li se furnizeze Cardul de avertizare a pacientului.

LIFMIOR este disponibil în concentrații de 10, 25 și 50 mg.

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată este de 25 mg LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână. În mod alternativ, administrarea a 50 mg o dată pe săptămână s-a dovedit a fi sigură și eficientă (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice

Doza recomandată este de 25 mg LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Psoriazisul în plăci

Doza recomandată este de 25 mg LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu LIFMIOR trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară.

Vârstnici

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca și în cazul adulților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

Copii și adolescenți

Artrita juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Flaconul cu concentrație de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 de kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța într-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea LIFMIOR la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea LIFMIOR la copiii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

Mod de administrare

LIFMIOR se administrează prin injectare subcutanată. LIFMIOR pulbere pentru soluție trebuie reconstituit înainte de administrare cu 1 ml solvent (vezi pct. 6.6).

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injectiei cu LIFMIOR”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de LIFMIOR.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu LIFMIOR la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul seriei de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrat (sau declarat) în mod clar în dosarul pacientului.

Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu LIFMIOR, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării LIFMIOR au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu LIFMIOR trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea LIFMIOR trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea LIFMIOR la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea LIFMIOR la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predis pune la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte începerii tratamentului cu LIFMIOR, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Se amintește medicilor care prescriu LIFMIOR

despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu LIFMIOR nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înaintea începerii tratamentului cu LIFMIOR și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu LIFMIOR.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu LIFMIOR.

Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat simultan antagoniști de TNF, inclusiv LIFMIOR. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înaintea inițierii tratamentului cu LIFMIOR. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează LIFMIOR la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asocieră cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecția cu VHB, administrarea LIFMIOR trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează LIFMIOR. LIFMIOR trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă a LIFMIOR și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu LIFMIOR. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a LIFMIOR și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și LIFMIOR a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării LIFMIOR au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea LIFMIOR trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv LIFMIOR, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu LIFMIOR, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu LIFMIOR și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu LIFMIOR.

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară și perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste ≤ 18 ani), inclusiv LIFMIOR. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

Cancere cutanate

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-a administrat antagoniști de TNF, incluzând LIFMIOR. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu LIFMIOR. Nu există date disponibile privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează LIFMIOR. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat LIFMIOR au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficient, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori

comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat LIFMIOR. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu LIFMIOR poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu LIFMIOR au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/aparținătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență incluzând număratoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu LIFMIOR trebuie oprit.

Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu LIFMIOR (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă și polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu LIFMIOR la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșterea activității bolii. În cazul prescrierii LIFMIOR la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvoltă o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durată de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de LIFMIOR și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al LIFMIOR atunci când este administrat în asociere cu metotrexat s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat LIFMIOR și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării LIFMIOR în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea LIFMIOR în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

Insuficiență cardiacă congestivă

Medicamentul trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării LIFMIOR la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau LIFMIOR, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea LIFMIOR în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concludentă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu LIFMIOR.

Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat LIFMIOR sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, LIFMIOR nu a fost eficace și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, LIFMIOR nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează LIFMIOR la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu LIFMIOR în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat LIFMIOR ca fiind un tratament eficace pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu LIFMIOR decât la cei din grupul de control. LIFMIOR nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu LIFMIOR la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârstă de 65 de ani sau mai mare care au primit LIFMIOR, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

Copii și adolescenți

Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu LIFMIOR (vezi Vaccinări, mai sus).

Boala inflamatorie intestinală (BII) și uveită la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Au fost raportate cazuri de BII și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu LIFMIOR (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu LIFMIOR și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu LIFMIOR, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu LIFMIOR și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre LIFMIOR și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și LIFMIOR a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei

nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu LIFMIOR, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu LIFMIOR sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării LIFMIOR împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu LIFMIOR și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept (n=370) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF (n=164) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei de nașteri spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină (n=425) cu cele expuse la medicamente non-biologice (n=3497) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90; RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. LIFMIOR trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placenta și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu LIFMIOR în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de LIFMIOR administrată mamei.

Alăptarea

S-a raportat că etanercept este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excrete în laptele uman, trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul cu LIFMIOR luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Antagoniștii TNF, cum este LIFMIOR, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu LIFMIOR. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării LIFMIOR au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupus și de vasculită.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice efectuate la adulți și a experienței anterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/1,000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și		Reactivarea hepatitei B, listeria

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Legionella)* Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi *	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofiliici pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos				Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoidale	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere) *	Pirexie				

* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu LIFMIOR pentru un timp

aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu LIFMIOR. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu LIFMIOR. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu LIFMIOR în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu LIFMIOR, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injectare

Pacienții cu boli reumatice tratați cu LIFMIOR au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu LIFMIOR, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

Infecții grave

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu LIFMIOR timp de cel mult 18 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu LIFMIOR în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre LIFMIOR și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu LIFMIOR și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu LIFMIOR au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării LIFMIOR au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu LIFMIOR, la

pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu LIFMIOR ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu LIFMIOR, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat LIFMIOR. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ($\geq 1:40$) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu LIFMIOR (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu LIFMIOR care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu LIFMIOR asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

Pancitopenia și anemia aplastică

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

Bolile pulmonare interstițiale

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

Tratamentul asociat cu anakinra

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu LIFMIOR și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai LIFMIOR, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor $< 1000/\text{mm}^3$). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Valori crescute ale enzimelor hepatice

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai

puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

Hepatita autoimună

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

Copii și adolescenți

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu LIFMIOR, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu LIFMIOR la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu LIFMIOR timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală inflamatorie intestinală și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu LIFMIOR, incluzând un număr foarte mic de cazuri cu reacție pozitivă la readministrare (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m² urmată de doze subcutanate de 16 mg/m², administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru LIFMIOR.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB01

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, interacțiunea cu celule inflamatorii incluzând celulele T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, care fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

Eficacitatea și siguranța clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, un studiu la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat

un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de LIFMIOR sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoide, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: LIFMIOR 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni; $p < 0,01$ LIFMIOR față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

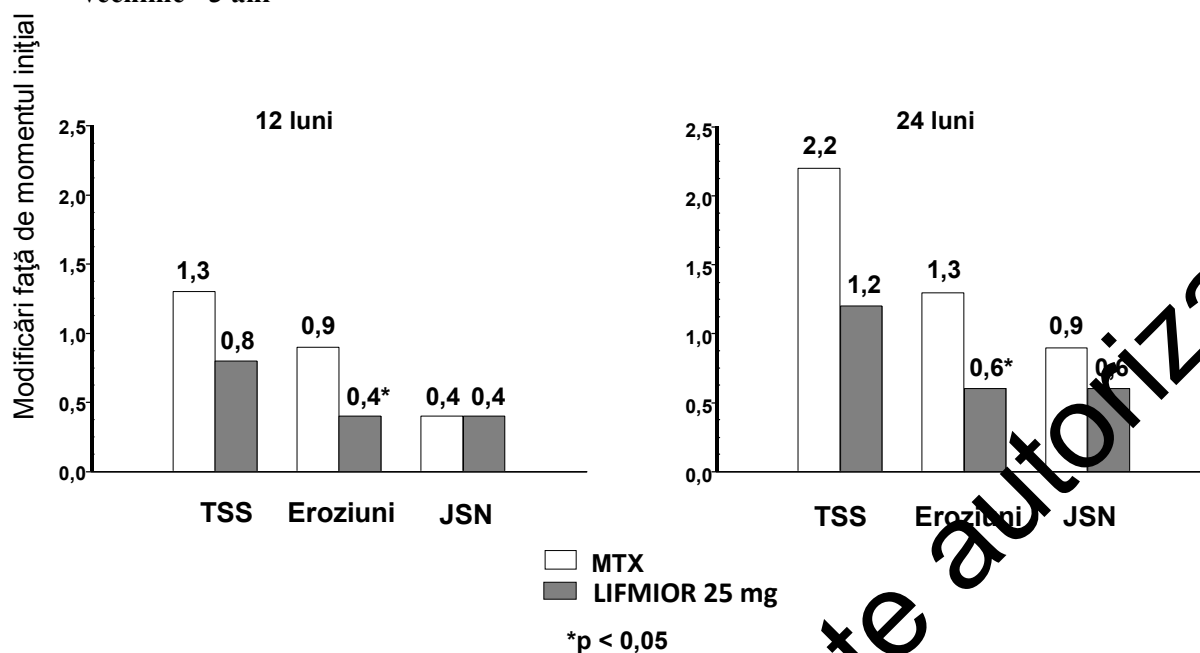
Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat LIFMIOR, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. LIFMIOR a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoide care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu LIFMIOR, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

După întreruperea tratamentului cu LIFMIOR, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu LIFMIOR după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR fără întrerupere.

Compararea eficacității LIFMIOR cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată < 3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de LIFMIOR, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de LIFMIOR a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 1,0). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg LIFMIOR a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg LIFMIOR a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg LIFMIOR nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

Progresia radiografică: Comparația LIFMIOR vs. Metotrexat la pacienții cu PR cu vechime <3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați numai cu LIFMIOR (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu LIFMIOR și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu LIFMIOR și metotrexat față de monoterapia cu LIFMIOR sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

Rezultate privind eficacitatea clinică după 12 luni: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

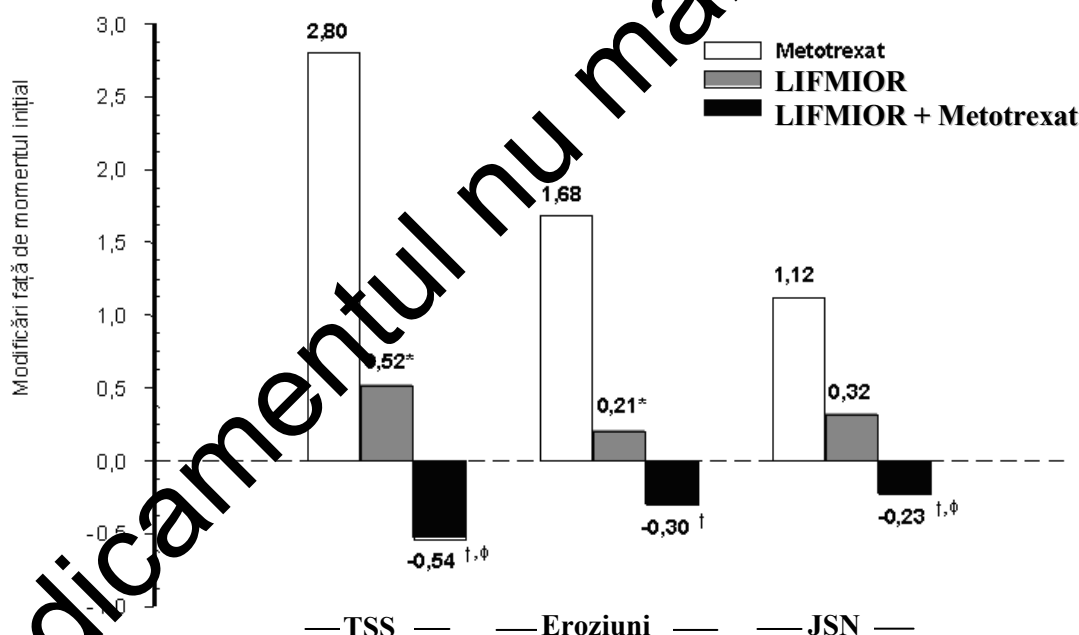
Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
Răspunsuri ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
SAB			
Scorul la momentul inițial ^b	5,5	5,7	5,5
Scorul în săptămâna 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisie ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}

Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
HAQ			
La momentul inițial	1,7	1,7	1,8
În săptămâna 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}
a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-respondenți.			
b: Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).			
c: Remisia este definită ca o valoare a SAB <1,6.			
Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. metotrexat și φ = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. LIFMIOR.			

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu LIFMIOR decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

Progresia radiografică: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: * = p < 0,05 la compararea LIFMIOR vs. metotrexat, † = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. metotrexat și φ = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. LIFMIOR.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu LIFMIOR și metotrexat, față de monoterapia cu LIFMIOR sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu LIFMIOR față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS $\leq 0,5$) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu LIFMIOR sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%; $p < 0,05$). Diferența dintre grupul tratat cu LIFMIOR în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ($p < 0,05$). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de LIFMIOR (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu LIFMIOR în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu LIFMIOR în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale celor două regimuri de tratament cu LIFMIOR au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice.

Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârste cuprinse între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații sensibile), în cel puțin una din următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de ≥ 2 cm în diametru. Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de ≥ 2 luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de ≤ 25 mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg de LIFMIOR (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 3 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo

Răspuns în artrita psoriazică	Procentaj de pacienți	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Luna 3	15	59 ^b
Luna 6	13	50 ^b
ACR 50		
Luna 3	4	38 ^b
Luna 6	4	37 ^b
ACR 70		
Luna 3	0	11 ^b
Luna 6	1	9 ^c
CRAP		
Luna 3	31	72 ^b
Luna 6	23	66 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c., de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu LIFMIOR răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. LIFMIOR s-a dovedit superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ($p < 0,001$), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicii de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu LIFMIOR în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,001$).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS $\leq 0,5$) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat LIFMIOR comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%; $p \leq 0,001$). Efectul LIFMIOR asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

Modificarea medie anuală (ES) de la valoarea inițială în scorul total Sharp

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

ES = eroare standard.

a. $p = 0,0001$.

Tratamentul cu LIFMIOR a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-
orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea LIFMIOR la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei
anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită anchilozantă.

Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă

Eficacitatea LIFMIOR în tratarea spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de LIFMIOR, administrată de două ori săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost tratați cu LIFMIOR. Cel mai mare dintre aceste studii clinice (n= 277) a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală analogică (SVA) prin scoruri ≥ 30 pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri SVA ≥ 30 pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale indicelui funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de 25 mg de LIFMIOR (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de $\geq 20\%$ în cel puțin 3 din cele 4 domenii de evaluare în spondilita anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS 50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50% respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu LIFMIOR a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS 20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo		
	Procentaj de pacienți	
	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
Răspuns în spondilita anchilozantă:		
ASAS 20:		
2 săptămâni	22	46 ^a
3 luni	27	60 ^a
6 luni	23	58 ^a
ASAS 50:		
2 săptămâni	7	24 ^a
3 luni	13	45 ^a
6 luni	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 săptămâni	2	12 ^b
3 luni	7	29 ^b
6 luni	5	28 ^b
a: p<0,001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. placebo		

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați pe tratament cu LIFMIOR, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care au primit și al celor care nu au primit, în momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de LIFMIOR (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilele de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice

Eficacitatea LIFMIOR în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație în intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau o intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal LIFMIOR 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală de eficacitate (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis, în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal LIFMIOR 50 mg, timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu LIFMIOR a condus la îmbunătățiri semnificative statistice ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: Procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale

Răspunsurile clinice în perioada dublu- oarbă a studiului, în săptămâna 12	Placebo N=106 până la 109*	LIFMIOR N=103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

**ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

***Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$, respectiv c: $< 0,05$, între LIFMIOR și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pentru articulația sacroiliacă (ASI), măsurat prin RMN la pacienții care cărora li s-a administrat LIFMIOR. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR (n=95) versus 0,8 în cazul pacienților tratați cu placebo (n=105) ($p < 0,001$). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu LIFMIOR a fost 4,64 pentru ASI (n=153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n=154).

LIFMIOR a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score (Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componentei fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat LIFMIOR au fost evidente în momentul primei vizite (la 2 săptămâni) și s-au menținut pe parcursul celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilateral la radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

Pacienți adulți cu psoriazis în plăci

Recomandările de utilizare terapeutică ale LIFMIOR la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI<50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea LIFMIOR față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct LIFMIOR cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea LIFMIOR în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa $\geq 10\%$ din suprafața corporală și care aveau vârste ≥ 18 ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de LIFMIOR (n=57) sau placebo (n=55), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. LIFMIOR a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. La timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de LIFMIOR de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu LIFMIOR (25 mg o dată pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de LIFMIOR sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de LIFMIOR sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de LIFMIOR, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu LIFMIOR s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu LIFMIOR au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

	-----Studiul 2-----					-----Studiul 3-----			-----Studiul 4-----		
		-----LIFMIOR-----					-----LIFMIOR-----			-----LIFMIOR-----	
Răspuns (%)	Placebo n = 166 săpt. 12	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 24 ^a	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 24 ^a	Placebo n = 193 săpt. 12	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	Placebo n = 46 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 96 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 90 săpt. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparativ cu placebo

a. Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit LIFMIOR 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

b. „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu LIFMIOR, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound (PASI $\geq 150\%$ față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu LIFMIOR la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de LIFMIOR de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în

săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu LIFMIOR s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care LIFMIOR a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Anticorpi împotriva LIFMIOR

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Toți acești anticorpi au fost non-neutralizanți, iar prezența lor a fost în general tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

La subiecții tratați cu doze aprobate de etanercept în studii clinice cu durată de până la 12 luni, frecvențele de apariție cumulate ale anticorpilor anti-etanercept au fost de aproximativ 6% la subiecții cu poliartrită reumatoidă, 7,5% la subiecții cu artrită psoriazică, 2% la subiecții cu spondilită anchilozantă, 7% la subiecții cu psoriazis, 9,7% dintre subiecții copii și adolescenți cu psoriazis și 4,8% la subiecții cu artrită juvenilă idiopatică.

Proporția subiecților care au dezvoltat anticorpi la etanercept în studiile cu durată mai lungă (de până la 3,5 ani) crește în timp, conform așteptărilor. Cu toate acestea, datorită naturii lor tranzitorii, incidența anticorpilor detectați la fiecare punct de evaluare a fost, în mod tipic, mai mică de 7% la subiecții cu poliartrită reumatoidă și subiecții cu psoriazis.

Într-un studiu de lungă durată privind psoriazisul, în care pacienților li s-au administrat 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 96 de săptămâni, incidența anticorpilor constatată la fiecare punct de evaluare a fost de până la aproximativ 9%.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

Siguranța și eficacitatea LIFMIOR au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nosteroidian în doză stabilă și/sau prednison ($< 0,2$ mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de LIFMIOR pe cale subcutanată, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu LIFMIOR sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca $\geq 30\%$ îmbunătățire în cel puțin trei din șase și $\geq 30\%$ agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost

definite ca $\geq 30\%$ agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și $\geq 30\%$ îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu LIFMIOR au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ($p=0,007$). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de ≥ 116 zile pentru pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat LIFMIOR au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat utilizarea LIFMIOR pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu LIFMIOR în monoterapie ($n=107$), LIFMIOR plus metotrexat ($n=294$) sau metotrexat în monoterapie ($n=197$) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur braț, 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu LIFMIOR, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Paed 50 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu LIFMIOR la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu LIFMIOR. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor întreruperii sau reducerii dozei recomandate de LIFMIOR după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo în 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA ≥ 3 , cu o implicare $\geq 10\%$ din SC și cu PASI ≥ 11). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau în decvart controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat LIFMIOR 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra LIFMIOR decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	LIFMIOR 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)		Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a		12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a		24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) ^a		14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat LIFMIOR 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni. Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra LIFMIOR. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării LIFMIOR 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu LIFMIOR a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de LIFMIOR, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de $1,65 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$, cu o valoare a ariei de sub curbă de $235 \pm 96,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilele concentrației plasmatice medii au fost C_{max} de 2,5 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l pentru 50 mg LIFMIOR administrat o dată pe săptămână (n=21) vs. 25 mg LIFMIOR administrat de două ori pe săptămână (n=16), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de 50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ și 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pentru 50 mg LIFMIOR administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/h la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/h observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale LIFMIOR la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

Linearitate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

Vârstnici

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârste mai mici de 65 de ani.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu LIFMIOR al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg LIFMIOR/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratată cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cu LIFMIOR nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, LIFMIOR este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu LIFMIOR, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

LIFMIOR nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. LIFMIOR nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Manitol (E421)

Zahăr

Trometamol

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Stabilitatea chimică și fizică pe durata utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 6 ore după reconstituire, la temperaturi de până la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 6 ore la temperaturi de până la 25°C, cu excepția cazului în care reconstituirea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

LIFMIOR poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, LIFMIOR trebuie eliminat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă (4 ml, sticlă de tip I) cu dopuri din cauciuc, sigilii din aluminiu și capace detașabile din plastic. LIFMIOR este furnizat împreună cu seringi preumplute conținând apă pentru preparate injectabile. Seringile sunt din sticlă de tip I. Cutiile conțin 4, 8 sau 24 flacoane de LIFMIOR, cu 4, 8 sau 24 seringi preumplute cu solvent, 4, 8 sau 24 ace, 4, 8 sau 24 adaptoare pentru flacon și 8, 16 sau 48 de tampoane cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

LIFMIOR este reconstituit, înainte de utilizare, cu 1 ml de apă pentru preparate injectabile, apoi administrat prin injecție subcutanată. LIFMIOR nu conține conservanți antibacterieni, de aceea soluțiile preparate cu apă pentru preparate injectabile trebuie administrate cât mai curând posibil și în decurs de 6 ore după reconstituire. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. Nu utilizați LIFMIOR dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. În această situație, reluați operațiunea cu un alt flacon.

La punctul 7 al prospectului, „INSTRUCȚIUNI PENTRU PREPARAREA ȘI ADMINISTRAREA INECȚIEI CU LIFMIOR”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de LIFMIOR.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 februarie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIFMIOR 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

LIFMIOR 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC). Etanercept reprezintă un dimer al unei proteine chimere obținută printr-o metodă de inginerie genetică ce constă în cuplarea domeniului de legare extracelulară al receptorului 2 uman al factorului de necroză tumorală (TNFR2/p75) cu domeniul Fc al IgG1 umane. Această componentă Fc conține regiunea de articulare și regiunile CH₂ și CH₃ ale IgG1, dar nu și regiunea CH₁ a acestuia. Etanercept conține 934 de aminoacizi și are o masă moleculară aparentă de aproximativ 150 de kilodaltoni. Activitatea specifică a etanerceptului este de $1,7 \times 10^6$ unități/mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, LIFMIOR este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

LIFMIOR poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, LIFMIOR este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, LIFMIOR și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Utilizarea LIFMIOR la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. LIFMIOR și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipuri poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

Spondilartrita axială

Spondilita anchilozantă (SA)

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

Spondilartrita axială fără semne radiologice

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valori crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea și supravegherea tratamentului cu LIFMIOR vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau formei de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează LIFMIOR trebuie să li se furnizeze Cardul de avertizare a pacientului.

LIFMIOR este disponibil în concentrații de 10, 25 și 50 mg.

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată este de 25 mg LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână. În mod alternativ, administrarea a 50 mg o dată pe săptămână s-a dovedit a fi sigură și eficace (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice

Doza recomandată este de 25 mg LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Psoriazisul în plăci

Doza recomandată este de 25 mg LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu LIFMIOR trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unele pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară.

Vârstnici

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca și în cazul adulților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, doza de LIFMIOR depinde de greutatea corporală a pacienților. În cazul pacienților având greutatea corporală mai mică de 62,5 kg, doza trebuie stabilită cu acuratețe în mg/kg, utilizând formulele de prezentare pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau formulele de prezentare pulbere pentru soluție injectabilă (pentru instrucțiuni specifice de dozare, vezi mai jos). În cazul pacienților având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare, poate fi administrată o doză fixă folosind o seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut.

Artrita juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Flaconul cu concentrația de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 de kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea LIFMIOR la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)
Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea LIFMIOR la copii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazisului în plăci.

Mod de administrare

LIFMIOR se administrează prin injectare subcutanată (vezi pct. 6.6).

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu LIFMIOR la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul seriei de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrat (sau declarat) în mod clar în dosarul pacientului.

Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu LIFMIOR, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării LIFMIOR au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întreruperea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu LIFMIOR trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea LIFMIOR trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea LIFMIOR la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea LIFMIOR la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispune la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte de începerea tratamentului cu LIFMIOR, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactivă („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Se amintește medicilor care prescriu LIFMIOR despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu LIFMIOR nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente prin administrarea terapiei antituberculoase, înainte de începerea tratamentului cu LIFMIOR și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu LIFMIOR.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu LIFMIOR.

Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat simultan antagoniști de TNF, inclusiv LIFMIOR. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înainte de începerea tratamentului cu LIFMIOR. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează LIFMIOR la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecția cu VHB, administrarea LIFMIOR trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează LIFMIOR. LIFMIOR trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă a LIFMIOR și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu LIFMIOR. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a LIFMIOR și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și LIFMIOR a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării LIFMIOR au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei

reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea LIFMIOR trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Capacul acului seringii preumplute conține latex (cauciuc natural uscat), care ar putea determina reacții de hipersensibilizare atunci când este manipulat de către persoane cu sensibilitate cunoscută sau posibilă la latex, precum și în cazul administrării LIFMIOR la asemenea persoane.

Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv LIFMIOR, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu LIFMIOR, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de sepsis și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu LIFMIOR și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu LIFMIOR.

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste ≤ 18 ani), inclusiv LIFMIOR. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

Cancere cutanate

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, incluzând LIFMIOR. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu LIFMIOR. Nu există date disponibile privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează LIFMIOR. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat LIFMIOR au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficace, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat LIFMIOR. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu LIFMIOR poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu LIFMIOR au fost raportate cazuri rare de panцитopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu LIFMIOR trebuie oprit.

Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu LIFMIOR (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motrică multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu LIFMIOR la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii LIFMIOR la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de LIFMIOR și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al LIFMIOR atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat LIFMIOR și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării LIFMIOR în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea LIFMIOR în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării LIFMIOR la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau LIFMIOR, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani.

Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea LIFMIOR în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concluzivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu LIFMIOR.

Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat LIFMIOR sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, LIFMIOR nu a fost eficace și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, LIFMIOR nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează LIFMIOR la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu LIFMIOR în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat LIFMIOR ca fiind un tratament eficace pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu LIFMIOR decât la cei din grupul de control. LIFMIOR nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu LIFMIOR la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit LIFMIOR, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

Copii și adolescenți

Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu LIFMIOR (vezi Vaccinări, mai sus).

Boala inflamatorie intestinală (BII) și uveită la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Au fost raportate cazuri de BII și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu LIFMIOR (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu LIFMIOR și anakinra au prezentat o incidență mai mare a

infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu LIFMIOR, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu LIFMIOR și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre LIFMIOR și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și LIFMIOR a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu LIFMIOR, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu LIFMIOR sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării LIFMIOR împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinare, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu LIFMIOR și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept (n=370) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF (n=164) (raportul cotelor ajustat 2,4, Î 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină (n=425) cu cele expuse la medicamente non-biologice (n=3497) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, Î 95%: 0,79-1,90; RC ajustat = 0,96, Î 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. LIFMIOR trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placenta și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu LIFMIOR în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de LIFMIOR administrată mamei.

Alăptarea

S-a raportat că etanercept este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excretate în laptele uman, trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul cu LIFMIOR luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Antagoniștii TNF, cum este LIFMIOR, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu LIFMIOR. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării LIFMIOR au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice efectuate la adulți și a experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Leucopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi *	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofiliici pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos				Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré,		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă , polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoid	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculoscheletice și țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze,	Pirexie				

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
	eritem, prurit, durere, tumefiere) *					

* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 41/144 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu LIFMIOR pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu LIFMIOR. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu LIFMIOR. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu LIFMIOR în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu LIFMIOR, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injectare

Pacienții cu boli reumatice tratați cu LIFMIOR au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu LIFMIOR, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu s-a administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

Infecții grave

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu LIFMIOR timp de cel mult 48 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie,

pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu LIFMIOR în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre LIFMIOR și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu LIFMIOR și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu LIFMIOR au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării LIFMIOR au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu LIFMIOR, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu LIFMIOR ar putea crește rata mortalității la pacienți cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu LIFMIOR, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat LIFMIOR. Rata de expunere ajustată a fost de 6,00 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ($\geq 1:40$) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu LIFMIOR (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (6%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proportia pacienților tratați cu LIFMIOR care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu LIFMIOR asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

Pancitopenia și anemia aplastică

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

Bolile pulmonare interstițiale

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

Tratamentul asociat cu anakinra

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu LIFMIOR și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai LIFMIOR, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor < 1000/mm³). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat cefalită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Valori crescute ale enzimelor hepatice

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

Hepatita autoimună

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

Copii și adolescenți

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În general, evenimentele adverse aparute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale tractului urinar și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu LIFMIOR, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu LIFMIOR la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu LIFMIOR timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre

pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală inflamatorie intestinală și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu LIFMIOR, incluzând un număr foarte mic de cazuri cu reacție pozitivă la readministrare (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

În cadrul unui studiu cu durată de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesionștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m² urmată de doze subcutanate de 16 mg/m², administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru LIFMIOR.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB01

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatice. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii incluzând celule T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

Eficacitatea și siguranța clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, un studiu la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de LIFMIOR sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoide, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: LIFMIOR 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni; $p < 0,01$ LIFMIOR față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat LIFMIOR, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la începerea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. LIFMIOR a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoide care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu LIFMIOR, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

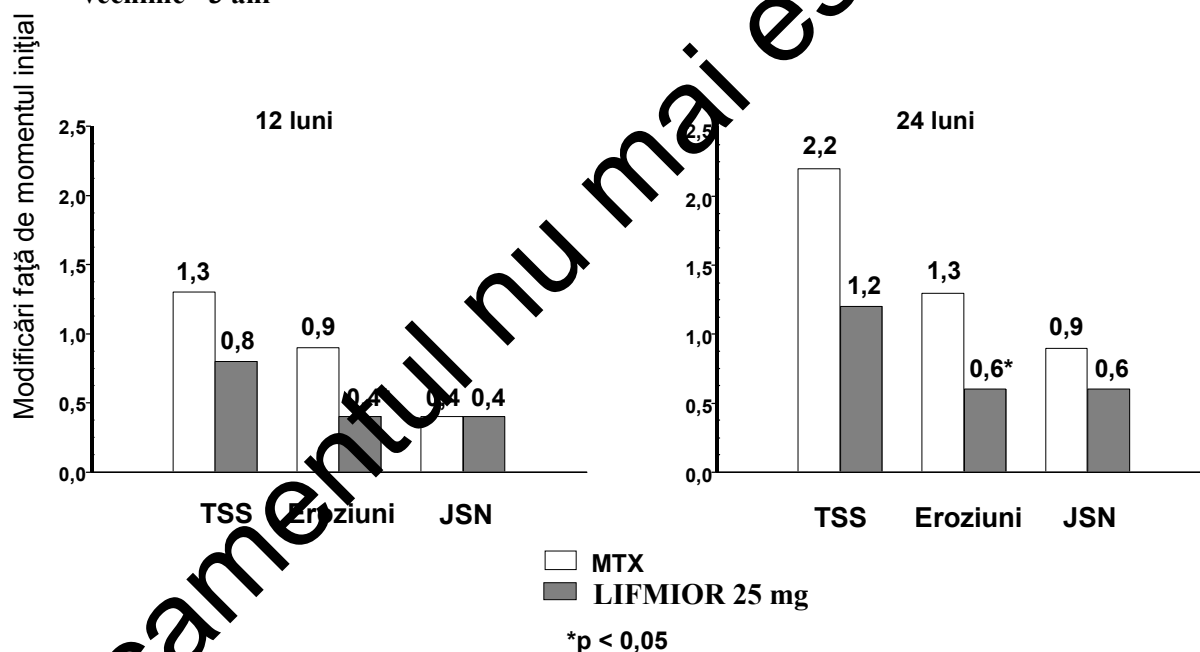
După întreruperea tratamentului cu LIFMIOR, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu LIFMIOR după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR fără întrerupere.

Compararea eficacității LIFMIOR cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată <3 ani), care nu au primit anterior

tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de LIFMIOR, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de LIFMIOR a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg LIFMIOR a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg LIFMIOR a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg LIFMIOR nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

Progresia radiografică: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat la pacienții cu PR cu vechime <3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați numai cu LIFMIOR (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu LIFMIOR și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele

sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu LIFMIOR și metotrexat, față de monoterapia cu LIFMIOR sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

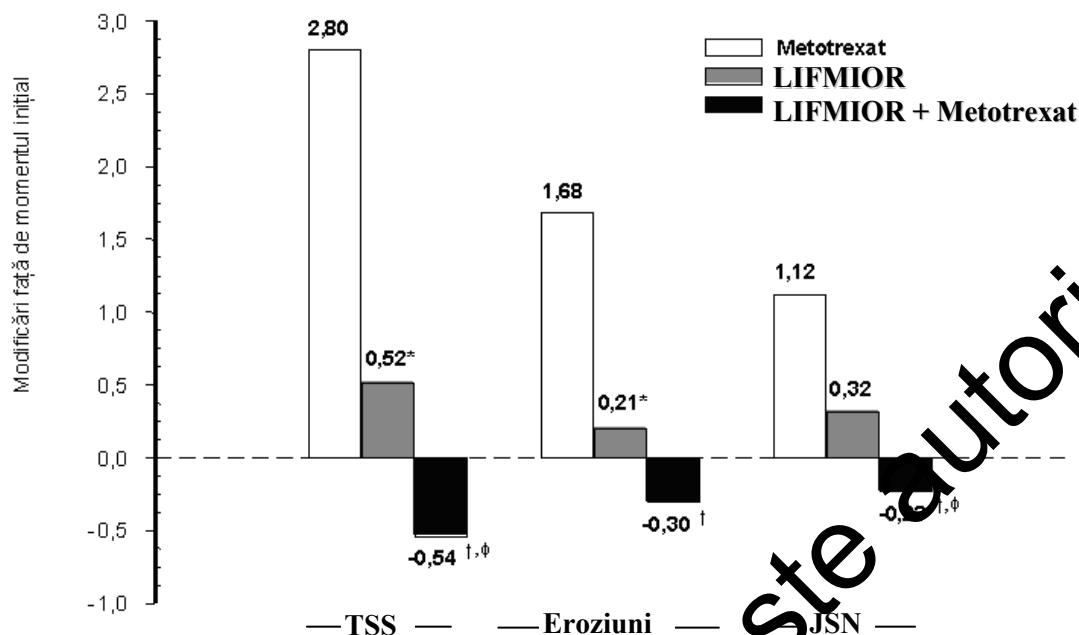
Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
Răspunsuri 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}
SAB			
Scorul la momentul inițial ^b	5,5	5,7	5,5
Scorul în săptămâna 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisie ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
La momentul inițial	1,7	1,7	1,8
În săptămâna 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-respondenți.
b: Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).
c: Remisia este definită ca o valoare a SAB < 0,6.
Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. metotrexat și φ = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. LIFMIOR.

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu LIFMIOR decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

Progresia radiografică: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: * = $p < 0,05$ la compararea LIFMIOR vs. metotrexat, † = $p < 0,05$ la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. metotrexat și φ = $p < 0,05$ la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. LIFMIOR.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu LIFMIOR și metotrexat, față de monoterapia cu LIFMIOR sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu LIFMIOR față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS $\leq 0,50$ la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu LIFMIOR sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%; $p < 0,05$). Diferența dintre grupul tratat cu LIFMIOR în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ($p < 0,05$). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de LIFMIOR (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu LIFMIOR în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu LIFMIOR în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale cele două regimuri de tratament cu LIFMIOR au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice.

Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârste cuprinse între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații sensibile), în cel puțin una din următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară

(absența nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de ≥ 2 cm în diametru. Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de ≥ 2 luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de ≤ 25 mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg de LIFMIOR (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo

Răspuns în artrita psoriazică	Procentaj de pacienți	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Luna 3	15	35 ^b
Luna 6	13	50 ^b
ACR 50		
Luna 3	4	38 ^b
Luna 6	4	37 ^b
ACR 70		
Luna 3	0	11 ^b
Luna 6	1	9 ^c
CRAP		
Luna 3	31	72 ^b
Luna 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c., de două ori pe săptămână

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

c: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. Placebo

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu LIFMIOR răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. LIFMIOR s-a dovedit superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ($p < 0,001$), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicii de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu LIFMIOR în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,001$).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS $\leq 0,5$) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat LIFMIOR comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%; $p \leq 0,001$). Efectul LIFMIOR asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

Modificarea medie anuală (ES) de la valoarea inițială în scorul total Sharp

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

ES = eroare standard.

a. p = 0,0001.

Tratamentul cu LIFMIOR a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-
orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea LIFMIOR la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei
anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, dată
pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la
această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită
anchilozantă.

Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă

Eficacitatea LIFMIOR în tratarea spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii
randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de LIFMIOR, administrată de două
ori săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost
tratați cu LIFMIOR. Cel mai mare dintre aceste studii clinice (n=277) a înrolat pacienți cu vârstă
cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală
analogică (SVA) prin scoruri ≥ 30 pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri
SVA ≥ 30 pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media
valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale
indicelui funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu
MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu
anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de
25 mg de LIFMIOR (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau
placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de $\geq 20\%$ la cel puțin 3 din cele
4 domenii de evaluare în spondilita anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de
spate, BASFI și inflamația) împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS
50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu LIFMIOR a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS
20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo		
	Procentaj de pacienți	
Răspuns în spondilita anchilozantă	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 ^a
3 luni	27	60 ^a
6 luni	23	58 ^a
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 ^a
3 luni	13	45 ^a
6 luni	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 săptămâni	2	12 ^b
3 luni	7	29 ^b
6 luni	5	28 ^b
a: p<0,001, LIFMIOR vs. Placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. Placebo		

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați pe tratament cu LIFMIOR, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care au primit și al celor care nu au primit, în momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de LIFMIOR (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilele de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice

Eficacitatea LIFMIOR în tratamentul pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație în intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau o intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal LIFMIOR 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis, în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal LIFMIOR 50 mg săptămânal timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu LIFMIOR a condus la îmbunătățiri semnificative statistice ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: Procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale

Răspunsurile clinice în perioada dublu-orbă a studiului, în săptămâna 12	Placebo N=106 până la 109*	LIFMIOR N=103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

**ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

***Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$, respectiv c: $< 0,05$, între LIFMIOR și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pentru articulația sacroiliacă (ASD), măsurat prin RMN la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR (n=95) versus 0,8 în cazul pacienților tratați cu placebo (n=105) ($p < 0,001$). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu LIFMIOR a fost 4,64 pentru ASI (n=153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n=154).

LIFMIOR a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score (Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componentei fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat LIFMIOR au fost evidente în momentul primei vizite (la 2 săptămâni) și s-au menținut pe parcursul celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilaterala radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

Pacienți adulți cu psoriazis în plăci

Recomandările de utilizare terapeutică ale LIFMIOR la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient ($PASI < 50$ sau IGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea LIFMIOR față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct LIFMIOR cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea LIFMIOR în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa $\geq 10\%$ din suprafața corporală și care aveau vârste ≥ 18 ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de LIFMIOR (n=57) sau placebo (n=55), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. LIFMIOR a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de LIFMIOR de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu LIFMIOR (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de LIFMIOR sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de LIFMIOR sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de LIFMIOR, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu LIFMIOR s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu LIFMIOR au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	-----Studiul 2-----					-----Studiul 3-----			-----Studiul 4-----		
	Placebo n = 56 săpt. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 săpt. 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 săpt. 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg de 2 ori pe săpt. 12	25 mg de 2 ori pe săpt. 24 ^a	50 mg de 2 ori pe săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. 24 ^a		25 mg de 2 ori pe săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. 12		50 mg 1 dată pe săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
BSGA ^b , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparativ cu placebo

- a. Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit LIFMIOR 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.
- b. „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu LIFMIOR, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound ($PASI \geq 150\%$ față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu LIFMIOR la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de LIFMIOR de două ori pe săptămână, și, de asemenea, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu LIFMIOR s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care LIFMIOR a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Anticorpi împotriva LIFMIOR

În cazul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Toți acești anticorpi au fost non-neutralizanți, iar prezența lor a fost în general tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

La subiecții tratați cu doze aprobate de etanercept în studii clinice cu durata de până la 12 luni, frecvențele de apariție cumulate ale anticorpilor anti-etanercept au fost de aproximativ 6% la subiecții cu poliartrită reumatoidă, 7,5% la subiecții cu artrită psoriazică, 2% la subiecții cu spondilită anchilozantă, 7% la subiecții cu psoriazis, 9,7% dintre subiecții copii și adolescenți cu psoriazis și 4,8% la subiecții cu artrită juvenilă idiopatică.

Proporția subiecților care au dezvoltat anticorpi la etanercept în studiile cu durată mai lungă (de până la 3,5 ani) crește în timp, conform așteptărilor. Cu toate acestea, datorită naturii lor tranzitorii,

incidența anticorpilor detectați la fiecare punct de evaluare a fost, în mod tipic, mai mică de 7% la subiecții cu poliartrită reumatoidă și subiecții cu psoriazis.

Într-un studiu de lungă durată privind psoriazisul, în care pacienților li s-au administrat 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 96 de săptămâni, incidența anticorpilor constatată la fiecare punct de evaluare a fost de până la aproximativ 9%.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

Siguranța și eficacitatea LIFMIOR au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison ($< 0,2$ mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de LIFMIOR pe cale intravenoasă, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu LIFMIOR sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca $\geq 30\%$ îmbunătățire în cel puțin trei din șase și $\geq 30\%$ agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost definite ca $\geq 30\%$ agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și $\geq 30\%$ îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu LIFMIOR au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ($p=0,007$). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de ≥ 116 zile pentru pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat LIFMIOR au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze LIFMIOR pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu LIFMIOR în monoterapie ($n=103$), LIFMIOR plus metotrexat ($n=294$) sau metotrexat în monoterapie ($n=197$) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur braț, 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu LIFMIOR, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale

secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu LIFMIOR la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu LIFMIOR. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor întreruperii sau reducerii dozei recomandate de LIFMIOR după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA ≥ 3 , cu o implicare $\geq 10\%$ din SC și cu PASI ≥ 12). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat LIFMIOR 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo o dată pe săptămână, timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra LIFMIOR decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	LIFMIOR 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat LIFMIOR 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni. Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra LIFMIOR. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung a administrării LIFMIOR 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu LIFMIOR a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de LIFMIOR, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, cu o valoare a ariei de sub curbă de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilele concentrației plasmatice medii au fost C_{max} de 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l pentru 50 mg LIFMIOR administrat o dată pe săptămână ($n=21$) vs. 25 mg LIFMIOR administrat de două ori pe săptămână ($n=16$), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de 50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ și $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pentru 50 mg LIFMIOR administrat o dată pe săptămână ($n = 154$) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână ($n = 148$).

Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ $0,066 \text{ l/h}$ la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de $0,11 \text{ l/h}$ observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale LIFMIOR la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

Linearitate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

Vârstnici

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârste mai mici de 65 de ani.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu LIFMIOR al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg LIFMIOR/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratăți cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cu LIFMIOR nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, LIFMIOR este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu LIFMIOR, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

LIFMIOR nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. LIFMIOR nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Clorură de sodiu
Glicolat de L-arginină
Fosfat de sodiu monobazic dihidrat
Fosfat de sodiu dibazic dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

LIFMIOR poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, LIFMIOR trebuie eliminat.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringă din sticlă transparentă (sticlă de tip I) cu ac din oțel inoxidabil, capac din cauciuc pentru ac și piston din plastic. Cutiile conțin 4, 8 sau 24 de seringi preumplute de LIFMIOR și 4, 8 sau 24 de tampoane cu alcool medicinal. Capacul acului conține cauciuc natural uscat (latex) (vezi pct. 4.4). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringă din sticlă transparentă (sticlă de tip I) cu ac din oțel inoxidabil, capac din cauciuc pentru ac și piston din plastic. Cutiile conțin 2, 4 sau 12 seringi preumplute de LIFMIOR și 2, 4 sau 12 de tampoane cu alcool medicinal. Capacul acului conține cauciuc natural uscat (latex) (vezi pct. 4.4). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de injectare, seringile preumplute de LIFMIOR, de unică folosință, trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 15 până la 30 minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timpul cât seringă preumplută este lăsată să ajungă la temperatura camerei. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, în culoare galben deschis sau maro deschis și poate să conțină particule mici de proteine translucide sau de culoare albă.

La punctul 7 al prospectului „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 februarie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIFMIOR 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC). Etanercept reprezintă un dimer al unei proteine chimerice obținută printr-o metodă de inginerie genetică ce constă în cuplarea domeniului de legare extracelulară al receptorului 2 uman al factorului de necroză tumorală (TNFR2/p75) cu domeniul Fc al IgG1 umane. Această componentă Fc conține regiunea de articulare și regiunile CH₂ și CH₃ ale IgG1, dar nu și regiunea CH₁ a acestuia. Etanercept conține 934 de aminoacizi și are o masă moleculară aparentă de aproximativ 150 de kilodaltoni. Activitatea specifică a etanerceptului este de $1,7 \times 10^6$ unități/mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, LIFMIOR este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

LIFMIOR poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, LIFMIOR este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, LIFMIOR și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Utilizarea LIFMIOR la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. LIFMIOR și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipuri poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

Spondilartrita axială

Spondilita anchilozantă (SA)

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

Spondilartrita axială fără semne radiologice

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiații ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea și supravegherea tratamentului cu LIFMIOR vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilită anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau formei la copii și adolescenți de psoriazis în plăci. Pacienților cărora li se administrează LIFMIOR trebuie să li se furnizeze Cardul de avertizare a pacientului.

Stiloul injector (pen) preumplut cu LIFMIOR este disponibil în concentrații de 50 mg. Alte forme de prezentare ale LIFMIOR sunt disponibile în concentrații de 10, 25 mg și 50 mg.

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată este de 25 mg LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână. În mod alternativ, administrarea a 50 mg LIFMIOR o dată pe săptămână s-a dovedit a fi sigură și eficientă (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice

Doza recomandată este de 25 mg LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg LIFMIOR administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Psoriazisul în plăci

Doza recomandată este de 25 mg LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu LIFMIOR trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să se respecte aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară.

Vârstnici

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca și în cazul adulților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, doza de LIFMIOR depinde de greutatea corporală a pacienților. În cazul pacienților având greutatea corporală mai mică de 62,5 kg, doza trebuie stabilită cu acuratețe în mg/kg, utilizând formele de prezentare pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau formele de prezentare pulbere pentru soluție injectabilă (pen la instrucțiuni specifice de dozare, vezi mai jos). În cazul pacienților având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare, poate fi administrată o doză fixă folosind o seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut.

Artrita juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Flaconul cu concentrația de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 de kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea LIFMIOR la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp

de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea LIFMIOR la copiii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

Mod de administrare

LIFMIOR se administrează prin injectare subcutanată (vezi pct. 6.6).

La punctul 7 al prospectului, „Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea LIFMIOR”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu LIFMIOR la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul seriei de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrat (sau declarat) în mod clar în dosarul pacientului.

Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu LIFMIOR, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării LIFMIOR au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu LIFMIOR trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea LIFMIOR trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea LIFMIOR la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea LIFMIOR la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispune la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte începerii tratamentului cu LIFMIOR, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză

medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Se amintește medicilor care prescriu LIFMIOR despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu LIFMIOR nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înaintea începerii tratamentului cu LIFMIOR și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu LIFMIOR.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu LIFMIOR.

Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, inclusiv LIFMIOR. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înaintea inițierii tratamentului cu LIFMIOR. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează LIFMIOR la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecții cu VHB, administrarea LIFMIOR trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează LIFMIOR. LIFMIOR trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă a LIFMIOR și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu LIFMIOR. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a LIFMIOR și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și LIFMIOR a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării LIFMIOR au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea LIFMIOR trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Capacul fără filet al acului stiloului injector (pen) preumplut conține latex (cauciuc natural uscat), care ar putea determina reacții de hipersensibilizare atunci când este manipulat de către persoane cu sensibilitate cunoscută sau posibilă la latex, precum și în cazul administrării LIFMIOR la asemenea persoane.

Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv LIFMIOR, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu LIFMIOR, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu LIFMIOR și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu LIFMIOR.

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste ≤ 18 ani), inclusiv LIFMIOR. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

Cancer cutanat

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, incluzând LIFMIOR. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu LIFMIOR. Nu există date disponibile privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează LIFMIOR. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat LIFMIOR au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficace, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat LIFMIOR. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu LIFMIOR poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu LIFMIOR au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine. În cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu LIFMIOR trebuie oprit.

Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu LIFMIOR (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu LIFMIOR la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii LIFMIOR la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durată de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de LIFMIOR și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al LIFMIOR atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat LIFMIOR și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestor asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării LIFMIOR în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea LIFMIOR în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării LIFMIOR la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau LIFMIOR, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De

asemenea, au existat raportări rare ($< 0,1\%$) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea LIFMIOR în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concluzivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu LIFMIOR.

Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat LIFMIOR sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, LIFMIOR nu a fost eficient și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, LIFMIOR nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează LIFMIOR la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu LIFMIOR în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi) cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat LIFMIOR ca fiind un tratament eficient pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu LIFMIOR decât la cei din grupul de control. LIFMIOR nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu LIFMIOR la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit LIFMIOR, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

Copii și adolescenți

Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu LIFMIOR (vezi Vaccinări, mai sus).

Boala inflamatorie intestinală (BII) și uveită la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Au fost raportate cazuri de BII și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu LIFMIOR (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu LIFMIOR și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu LIFMIOR, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu LIFMIOR și anakinra au prezentat o incidență mai

mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre LIFMIOR și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și LIFMIOR a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu LIFMIOR, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu LIFMIOR sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării LIFMIOR împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu LIFMIOR și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept (n=370) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF (n=164) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină (n=405) cu cele expuse la medicamente non-biologice (n=3497) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,96-1,90; RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. LIFMIOR trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placenta și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu LIFMIOR în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugarii timp de 16 săptămâni după ultima doză de LIFMIOR administrată mamei.

Alăptarea

S-a raportat că etanercept este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femelele de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excretate în laptele uman, trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul cu LIFMIOR luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Antagoniștii TNF, cum este LIFMIOR, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecțiilor și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu LIFMIOR. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării LIFMIOR au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice efectuate la adulți și a experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvenței de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi *	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos				Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoid	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculare, scheletice și ale țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere) *	Pirexie				

* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Au fost observate o sută douăzeci și nouă de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu LIFMIOR pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Rălele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu LIFMIOR. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu LIFMIOR. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu LIFMIOR în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durată de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu LIFMIOR, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injectare

Pacienții cu boală reumatică tratați cu LIFMIOR au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor aparute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu LIFMIOR, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

Infecții grave

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu LIFMIOR timp de cel mult 48 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu LIFMIOR în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre LIFMIOR și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu LIFMIOR și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu LIFMIOR au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării LIFMIOR au fost raportate infecții grave și letale: agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu LIFMIOR, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu LIFMIOR ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu LIFMIOR, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat LIFMIOR. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

La pacienți adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN (ELISA) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu LIFMIOR (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu LIFMIOR care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu LIFMIOR asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

Pancitopenia și anemia aplastică

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

Bolile pulmonare interstițiale

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proportia incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proportia incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

Tratamentul asociat cu anakinra

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu LIFMIOR și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai LIFMIOR, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor $< 1000/\text{mm}^3$). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Valori crescute ale enzimelor hepatice

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proportia incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proportia incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

Hepatita autoimună

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proportia incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proportia incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

Copii și adolescenți

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafel de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu LIFMIOR, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu

cele observate în cadrul studiilor cu LIFMIOR la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu LIFMIOR timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică, s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală inflamatorie intestinală și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu LIFMIOR, incluzând un număr foarte mic de cazuri cu reacție pozitivă la readministrare (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m² urmată de doze subcutanate de 16 mg/m², administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă s-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru LIFMIOR.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α), codul ATC: L04AA01

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii incluzând celulele T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili

precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriarică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de LIFMIOR sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoide, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: LIFMIOR 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni; $p < 0,01$ LIFMIOR față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

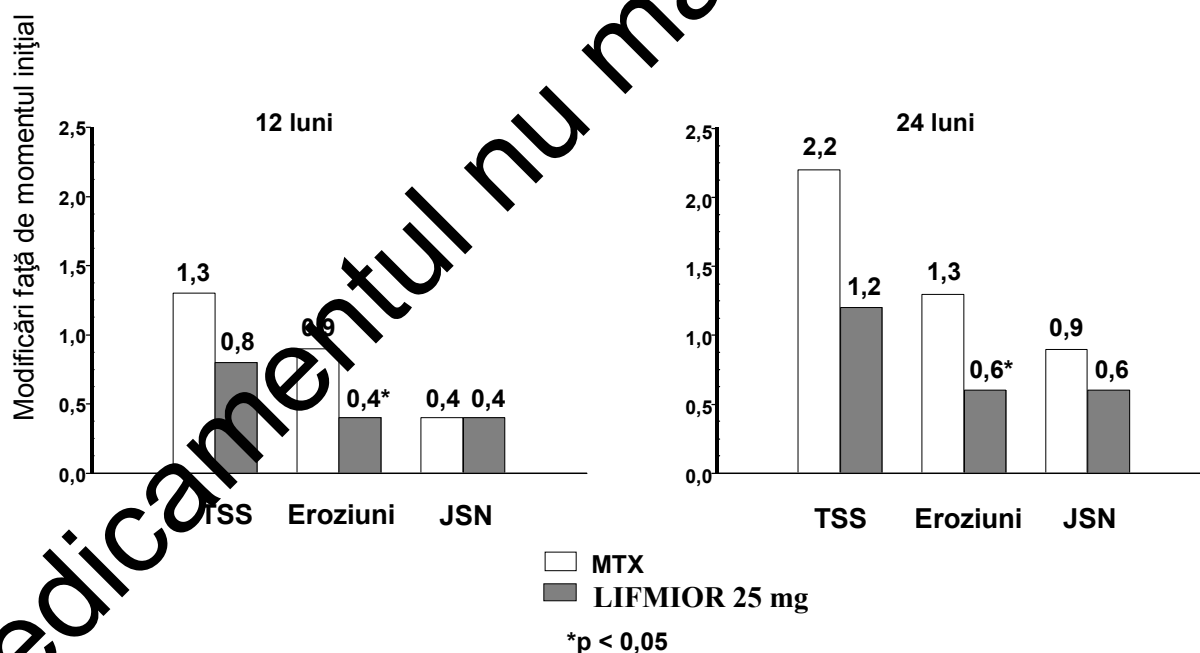
Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat LIFMIOR, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. LIFMIOR a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsuri ale activității poliartritei reumatoide care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum durerea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu LIFMIOR, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

După întreruperea tratamentului cu LIFMIOR, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu LIFMIOR după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR fără întrerupere.

Compararea eficacității LIFMIOR cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată <3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de LIFMIOR, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de LIFMIOR a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 25 mg LIFMIOR a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 10 mg. Doza de 25 mg LIFMIOR a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg LIFMIOR nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

Progresia radiografică: Comparația LIFMIOR vs. Metotrexat la pacienții cu PR cu vechime <3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați numai cu LIFMIOR (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu LIFMIOR și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

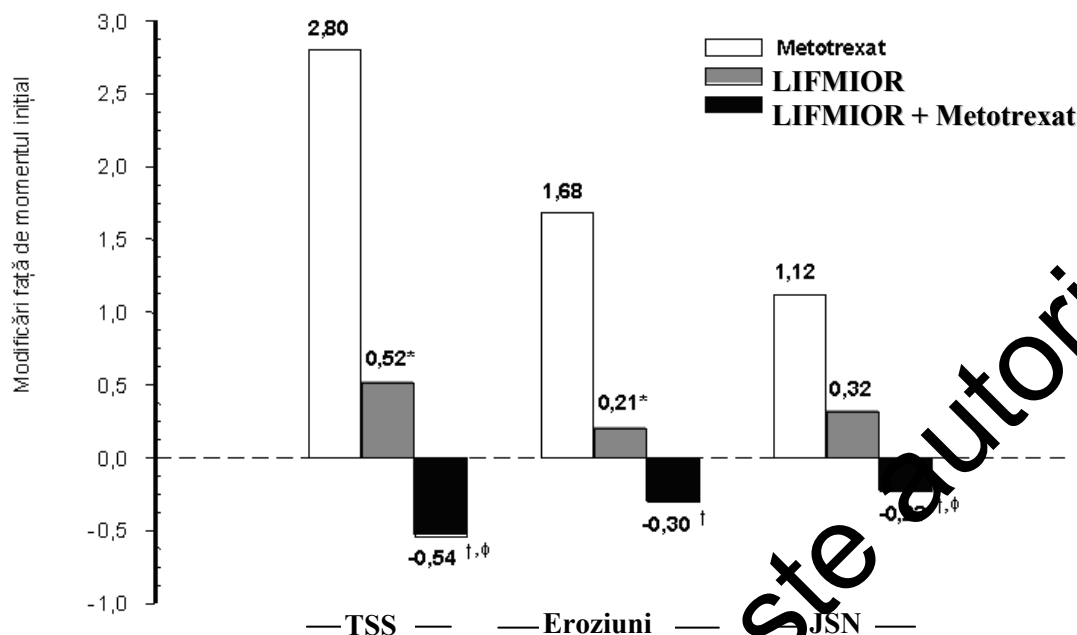
Pacienții din grupul tratat cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu LIFMIOR și metotrexat, față de monoterapia cu LIFMIOR sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Comparația LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
Răspunsuri ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	53,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
SAB			
Scorul la momentul inițial ^b	5,5	5,7	5,5
Scorul în săptămâna 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisie ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
La momentul inițial	1,7	1,7	1,8
În săptămâna 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}
a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-respondenți.			
b: Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).			
c: Remisia este definită ca o valoare SAB <1,6			
Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. metotrexat și φ = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. LIFMIOR			

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu LIFMIOR decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

Progresia radiografică: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: * = $p < 0,05$ la compararea LIFMIOR vs. metotrexat, † = $p < 0,05$ la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. metotrexat și φ = $p < 0,05$ la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. LIFMIOR

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu LIFMIOR și metotrexat, față de monoterapia cu LIFMIOR sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu LIFMIOR față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS $\leq 0,50$ la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu LIFMIOR sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%; $p < 0,05$). Diferența dintre grupul tratat cu LIFMIOR în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ($p < 0,05$). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de LIFMIOR (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu LIFMIOR în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu LIFMIOR în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale cele două regimuri de tratament cu LIFMIOR au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice. S-a constatat că o singură injecție de 50 mg/ml cu LIFMIOR prezintă bioechivalență cu două injecții simultane de 25 mg/ml.

Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârste cuprinse între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații sensibile), în cel puțin

una din următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de ≥ 2 cm în diametru. Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de ≥ 2 luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de ≤ 25 mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg de LIFMIOR (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsuri ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo		
	Procentaj de pacienți	
	Placebo	LIFMIOR ^a
Răspuns în artrita psoriazică	n = 104	n = 104
ACR 20		
Luna 3	15	59 ^b
Luna 6	13	50 ^b
ACR 50		
Luna 3		38 ^b
Luna 6		37 ^b
ACR 70		
Luna 3	0	11 ^b
Luna 6	1	9 ^c
CRAP		
Luna 3	31	72 ^b
Luna 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c., de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu LIFMIOR răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. LIFMIOR s-a dovedit superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ($p < 0,001$), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicele de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu LIFMIOR în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,001$).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS $\leq 0,5$) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat LIFMIOR comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%; $p \leq 0,001$). Efectul LIFMIOR asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat

tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

Modificarea medie anuală (ES) de la valoarea inițială în scorul total Sharp

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

ES = eroare standard.

a. p = 0,0001.

Tratamentul cu LIFMIOR a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-
orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea LIFMIOR la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei
anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată
pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la
această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită
anchilozantă.

Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă

Eficacitatea LIFMIOR în tratarea spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii
randomizate în regim dublu-
orb, care au comparat doza de 25 mg de LIFMIOR, administrată de două
ori săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost
tratați cu LIFMIOR. Cel mai mare dintre aceste studii clinice (n = 277) a înrolat pacienți cu vârste
cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală
analogică (SVA) prin scoruri ≥ 30 pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri
SVA ≥ 30 pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media
valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale
indicelui funcțional Bath pentru spondilită anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu
MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu
anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de
25 mg de LIFMIOR (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau
placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de $\geq 20\%$ la cel puțin 3 din cele
4 domenii de evaluare în spondilită anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de
spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS
50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu LIFMIOR a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS
20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo		
	Procentaj de pacienți	
Răspuns în spondilita anchilozantă	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 ^a
3 luni	27	60 ^a
6 luni	23	58 ^a
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 ^a
3 luni	13	45 ^a
6 luni	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 săptămâni	2	12 ^b
3 luni	7	29 ^b
6 luni	5	28 ^b
a: p<0,001, LIFMIOR vs. Placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. Placebo		

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați pe tratament cu LIFMIOR, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care au primit și al celor care nu au primit, în momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de LIFMIOR (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de LIFMIOR administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilele de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice

Eficacitatea LIFMIOR în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație în intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau o intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal LIFMIOR 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis, în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal LIFMIOR 50 mg, timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu LIFMIOR a condus la îmbunătățiri semnificative statistic ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: Procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale

Răspunsurile clinice în perioada dublu-orbă a studiului, în săptămâna 12	Placebo N=106 până la 109*	LIFMIOR N=103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

**ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

***Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$, respectiv c: $< 0,05$, între LIFMIOR și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pentru articulația sacroiliacă (ASD), măsurat prin RMN la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR (n=95) versus 0,8 în cazul pacienților tratați cu placebo (n=105) ($p < 0,001$). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu LIFMIOR a fost 4,64 pentru ASI (n=153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n=154).

LIFMIOR a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score (Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componentei fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat LIFMIOR au fost evidente în momentul primei vizite (la 2 săptămâni) și s-au menținut pe parcursul celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilaterala radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

Pacienți adulți cu psoriazis în plăci

Recomandările de utilizare terapeutică ale LIFMIOR la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient ($PASI < 50$ sau IGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea LIFMIOR față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct LIFMIOR cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea LIFMIOR în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa $\geq 10\%$ din suprafața corporală și care aveau vârste ≥ 18 ani. O sută

doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de LIFMIOR (n=57) sau placebo (n=55), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. LIFMIOR a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de LIFMIOR de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu LIFMIOR (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de LIFMIOR sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de LIFMIOR sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de LIFMIOR, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu LIFMIOR s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ($p<0,0001$). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu LIFMIOR au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	-----Studiul 2-----					-----Studiul 3-----			-----Studiul 4-----		
	-----LIFMIOR-----					-----LIFMIOR-----			-----LIFMIOR-----		
	Placebo n = 166 săpt. 12	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 12	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 24 ^a	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 24 ^a	Placebo n = 193 săpt. 12	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	Placebo n = 46 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 96 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 90 săpt. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSG fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparativ cu placebo

- a. Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit LIFMIOR 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.
- b. „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu LIFMIOR, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound ($PASI \geq 150\%$ față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu LIFMIOR la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de LIFMIOR de două ori pe săptămână, și, de asemenea, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu LIFMIOR s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care LIFMIOR a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Anticorpi împotriva LIFMIOR

În cazul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Toți acești anticorpi au fost non-neutralizanți, iar prezența lor a fost în general tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

La subiecții tratați cu doze aprobate de etanercept în studii clinice cu durata de până la 12 luni, frecvențele de apariție cumulate ale anticorpilor anti-etanercept au fost de aproximativ 6% la subiecții cu poliartrită reumatoidă, 7,5% la subiecții cu artrită psoriazică, 2% la subiecții cu spondilită anchilozantă, 7% la subiecții cu psoriazis, 9,7% dintre subiecții copii și adolescenți cu psoriazis și 4,8% la subiecții cu artrită juvenilă idiopatică.

Proporția subiecților care au dezvoltat anticorpi la etanercept în studiile cu durată mai lungă (de până la 3,5 ani) crește în timp, conform așteptărilor. Cu toate acestea, datorită naturii lor tranzitorii,

incidența anticorpilor detectați la fiecare punct de evaluare a fost, în mod tipic, mai mică de 7% la subiecții cu poliartrită reumatoidă și subiecții cu psoriazis.

Într-un studiu de lungă durată privind psoriazisul, în care pacienților li s-au administrat 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 96 de săptămâni, incidența anticorpilor constatată la fiecare punct de evaluare a fost de până la aproximativ 9%.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

Siguranța și eficacitatea LIFMIOR au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison ($< 0,2$ mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de LIFMIOR pe cale intravenoasă, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu LIFMIOR sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca $\geq 30\%$ îmbunătățire în cel puțin trei din șase și $\geq 30\%$ agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARI, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele bolii au fost definite ca $\geq 30\%$ agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARI și $\geq 30\%$ îmbunătățire în cel puțin unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARI și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu LIFMIOR au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ($p=0,007$). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de ≥ 116 zile pentru pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat LIFMIOR au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze LIFMIOR pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu LIFMIOR în monoterapie ($n=103$), LIFMIOR plus metotrexat ($n=294$) sau metotrexat în monoterapie ($n=197$) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur braț, 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu LIFMIOR, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale

secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu LIFMIOR la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu LIFMIOR. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor întreruperii sau reducerii dozei recomandate de LIFMIOR după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA ≥ 3 , cu o implicare $\geq 10\%$ din SC și cu PASI ≥ 12). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat LIFMIOR 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo o dată pe săptămână, timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra LIFMIOR decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	LIFMIOR 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ comparativ cu placebo.

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat LIFMIOR 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni. Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra LIFMIOR. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung a administrării LIFMIOR 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu LIFMIOR a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de LIFMIOR, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, cu o valoare a ariei de sub curbă de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilele concentrației plasmatice medii au fost $C_{\max}$ de 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, $C_{\min}$ de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l pentru 50 mg LIFMIOR administrat o dată pe săptămână (n=21) vs. 25 mg LIFMIOR administrat de două ori pe săptămână (n=16), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de 50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ și $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pentru 50 mg LIFMIOR administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/h la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/h observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale LIFMIOR la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

Linearitate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Cu toate acestea, la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

Vârșnici

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârste mai mici de 65 de ani.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu LIFMIOR al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg LIFMIOR/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratăți cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cu LIFMIOR nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, LIFMIOR este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu LIFMIOR, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

LIFMIOR nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. LIFMIOR nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Clorură de sodiu
Glicerină
Clorhidrat de L-arginină
Fosfat de sodiu monobazic dihidrat
Fosfat de sodiu dibazic dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

LIFMIOR poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, LIFMIOR trebuie eliminat.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Stilou injector (pen) preumplut (MYCLIC) care conține o seringă preumplută cu LIFMIOR. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este fabricată din sticlă transparentă de tip I care este din oțel inoxidabil cu diametrul 27, capac din cauciuc pentru ac și piston din plastic. Capacul fără filet al acului stiloului injector (pen) preumplut conține cauciuc natural uscat (derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Cutiile conțin 2, 4 sau 12 stilouri injectoare (pen) preumplute de LIFMIOR cu 2, 4 sau 12 de tampoane cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

Înainte de injectare, stilourile injectoare (pen) preumplute de LIFMIOR, de unică folosință, trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 15 până la 30 minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timpul cât stiloul injector (pen) preumplut este lăsat să ajungă la temperatura camerei. Când se privește prin fereastra de inspecție, soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La punctul 7 al prospectului „Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea LIFMIOR”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 februarie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: ZZ luna AAAA

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIFMIOR 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă de uz pediatric

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține etanercept 10 mg. După reconstituire, soluția conține etanercept 10 mg/ml.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC). Etanercept reprezintă un dimer al unei proteine chimerice obținută printr-o metodă de inginerie genetică ce constă în cuplarea domeniului de legare extracelulară al receptorului 2 uman al factorului de necroză tumorală (TNFR2/p75) cu domeniul Fc al IgG1 umane. Această componentă Fc conține regiunea de articulare și regiunile CH₂ și CH₃ ale IgG1, dar nu și regiunea CH₁ a acestuia. Etanercept conține 934 de aminoacizi și are o masă moleculară aparentă de aproximativ 150 kDa kilodaltoni. Activitatea specifică a etanerceptului este de $1,7 \times 10^6$ unități/mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Pulberea este de culoare albă. Solventul este un lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul artritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Utilizarea LIFMIOR la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea și supravegherea tratamentului cu LIFMIOR vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea artritei juvenile idiopatice sau forme de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează LIFMIOR trebuie să li se furnizeze Cardul de avertizare a pacientului.

Doze

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică
Ajustarea dozei nu este necesară.

Copii și adolescenți

Forma farmaceutică cu concentrația de 10 mg este destinată pacienților copii și adolescenți, prescrisă în doză de 10 mg sau mai mică. Fiecare flacon de LIFMIOR 10 mg trebuie utilizat o singură dată la un singur pacient, iar cantitatea rămasă în flacon trebuie eliminată.

Artrita juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea LIFMIOR la copii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se începe luarea tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea LIFMIOR la copii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

Mod de administrare

LIFMIOR se administrează prin injectare subcutanată. LIFMIOR pulbere pentru soluție trebuie reconstituit înainte de administrare cu 1 ml solvent (vezi pct. 6.6).

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de LIFMIOR.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu LIFMIOR la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul seriei de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrat (sau declarat) în mod clar în dosarul pacientului.

Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu LIFMIOR, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării LIFMIOR au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu LIFMIOR trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea LIFMIOR trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea LIFMIOR la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când au în considerare utilizarea LIFMIOR la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispune la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte începerii tratamentului cu LIFMIOR, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cartul de avertizare a pacientului. Se amintește medicilor care prescriu LIFMIOR despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu LIFMIOR nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înainte începerii tratamentului cu LIFMIOR și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu LIFMIOR.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu LIFMIOR.

Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, inclusiv LIFMIOR. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înaintea inițierii tratamentului cu LIFMIOR. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează LIFMIOR la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecții cu VHB, administrarea LIFMIOR trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează LIFMIOR. LIFMIOR trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă a LIFMIOR și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu LIFMIOR. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a LIFMIOR și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și LIFMIOR a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării LIFMIOR au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea LIFMIOR trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv LIFMIOR, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu LIFMIOR, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziată, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu LIFMIOR și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu LIFMIOR.

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (în timpul tratamentului la vârste ≤ 18 ani), inclusiv LIFMIOR. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

Cancere cutanate

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, incluzând LIFMIOR. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu LIFMIOR. Nu există date disponibile privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează LIFMIOR. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat LIFMIOR au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficient, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute, în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat LIFMIOR. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestor constatări.

Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu LIFMIOR poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu LIFMIOR au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu LIFMIOR, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență,

incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu LIFMIOR trebuie oprit.

Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu LIFMIOR (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu LIFMIOR la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii LIFMIOR la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durată de doi ani la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de LIFMIOR și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al LIFMIOR atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat LIFMIOR și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării LIFMIOR în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARME).

Nu a fost studiată utilizarea LIFMIOR în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării LIFMIOR la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau LIFMIOR, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea LIFMIOR în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoc din cauza lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concludentă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu LIFMIOR.

Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat LIFMIOR sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, LIFMIOR nu a fost eficace și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, LIFMIOR nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează LIFMIOR la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu LIFMIOR în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat LIFMIOR ca fiind un tratament eficace pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu LIFMIOR decât la cei din grupul de control. LIFMIOR nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu LIFMIOR la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit LIFMIOR, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

Copii și adolescenți

Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu LIFMIOR (vezi Vaccinări, mai sus).

Boala inflamatorie intestinală (BII) și uveită la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Au fost raportate cazuri de BII și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu LIFMIOR (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu LIFMIOR și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu LIFMIOR, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu LIFMIOR și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre LIFMIOR și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și LIFMIOR a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu LIFMIOR, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu LIFMIOR sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării LIFMIOR împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu LIFMIOR și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanerceptului asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept (n=370) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF (n=164) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliei. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină (n=425) cu cele expuse la medicamente non-biologice (n=3497) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90; RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri prematură, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. LIFMIOR trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placentă și a fost detectat în serul sugărilor născuți din paciente tratate cu LIFMIOR în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de LIFMIOR administrată mamei.

Alăptarea

S-a raportat că etanercept este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excretate în laptele uman, trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul cu LIFMIOR luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Copii și adolescenți

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți (vezi mai jos, Reacții adverse la adulți). Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 48 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu LIFMIOR, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu LIFMIOR la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu LIFMIOR timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (16%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală inflamatorie intestinală și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu LIFMIOR, incluzând un număr foarte mic de cazuri cu reacție pozitivă la readministrare (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Pacienți adulți

Reacții adverse la adulți

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, prurit, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu LIFMIOR.

Antagoniștii TNF, cum este LIFMIOR, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu LIFMIOR. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării LIFMIOR au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice efectuate la adulți și a experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/1,000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică) †
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi *	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos				Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoidale	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-				Lupus eritematos		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
scheletice și ale țesutului conjunctiv				cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere) *	Pirexie				

* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

† Vezi subpunctul „Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită iuvenală idiopatică” de mai sus.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu LIFMIOR pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicament activ. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu LIFMIOR. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 35 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu LIFMIOR. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu LIFMIOR în cadrul studiilor de durată-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7415 pacienți tratați cu LIFMIOR, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioadă ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinomul de sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injectare

Pacienții cu boli reumatice tratați cu LIFMIOR au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu LIFMIOR, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

Infecții grave

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu LIFMIOR timp de cel mult 48 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu LIFMIOR în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre LIFMIOR și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu LIFMIOR și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu LIFMIOR au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării LIFMIOR au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu LIFMIOR, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu LIFMIOR ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu LIFMIOR, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoare) și virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat LIFMIOR. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ($\geq 1:40$) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu LIFMIOR (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu LIFMIOR față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proportia pacienților tratați cu LIFMIOR care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu LIFMIOR asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

Pancitopenia și anemia aplastică

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

Bolile pulmonare interstițiale

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

Tratamentul asociat cu anakinra

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu LIFMIOR și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai LIFMIOR, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor $< 1000/\text{mm}^3$). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Valori crescute ale enzimelor hepatice

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

Hepatita autoimună

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

Copii și adolescenți

Vezi Rezumatul profilului de siguranță, mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m^2 urmată de doze subcutanate de 16 mg/m^2 , administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru LIFMIOR.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB01

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii incluzând celulele T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulelor. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc în monoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

Eficacitatea și siguranța clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a trei studii asupra artritei juvenile idiopatice, un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, patru studii la pacienți adulți cu artrită reumatoidă și patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

Siguranța și eficacitatea LIFMIOR au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison (< 0,2 mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de LIFMIOR pe cale subcutanată, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu LIFMIOR sau a primi placebo timp de patru luni,

și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca $\geq 30\%$ îmbunătățire în cel puțin trei din șase și $\geq 30\%$ agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost definite ca $\geq 30\%$ agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și $\geq 30\%$ îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu LIFMIOR au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ($p=0,007$). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de ≥ 116 zile pentru pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat LIFMIOR au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze LIFMIOR pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu LIFMIOR în monoterapie ($n=103$), LIFMIOR plus metotrexat ($n=294$) sau metotrexat în monoterapie ($n=197$) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur braț, 66 pacienți cu oligoartrită extinsă (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu LIFMIOR, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului întrerupt cu LIFMIOR la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu LIFMIOR. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor întreruperii sau reducerii dozei recomandate de LIFMIOR după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA ≥ 3 , cu o implicare $\geq 10\%$ din SC și cu PASI ≥ 12). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat LIFMIOR 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost

randomizați pentru a li se administra LIFMIOR decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	LIFMIOR 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat LIFMIOR 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni. Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra LIFMIOR. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării LIFMIOR 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu LIFMIOR a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă

Eficacitatea LIFMIOR a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul din cele patru medicamente antireumatice modificate ale evoluției bolii (MARMb). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de LIFMIOR sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoide, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu LIFMIOR, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: LIFMIOR 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni, $p < 0,01$ LIFMIOR față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat LIFMIOR, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. LIFMIOR a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoide care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind

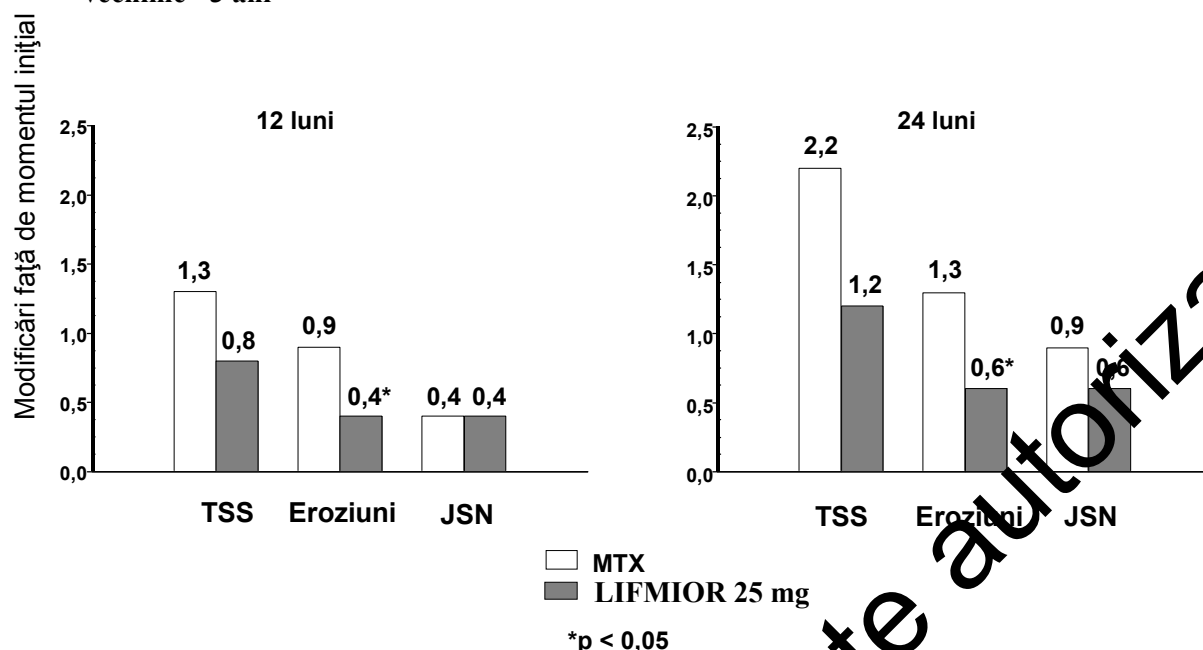
invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu LIFMIOR, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

După întreruperea tratamentului cu LIFMIOR, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu LIFMIOR după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR fără întrerupere.

Compararea eficacității LIFMIOR cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată <3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de LIFMIOR, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de LIFMIOR a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg LIFMIOR a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg LIFMIOR a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg LIFMIOR nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

Progresia radiografică: Comparația LIFMIOR vs. Metotrexat la pacienții cu PR cu vechime <3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați numai cu LIFMIOR (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu LIFMIOR și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu LIFMIOR și metotrexat față de monoterapia cu LIFMIOR sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

Rezultate privind eficacitatea clinică după 12 luni: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

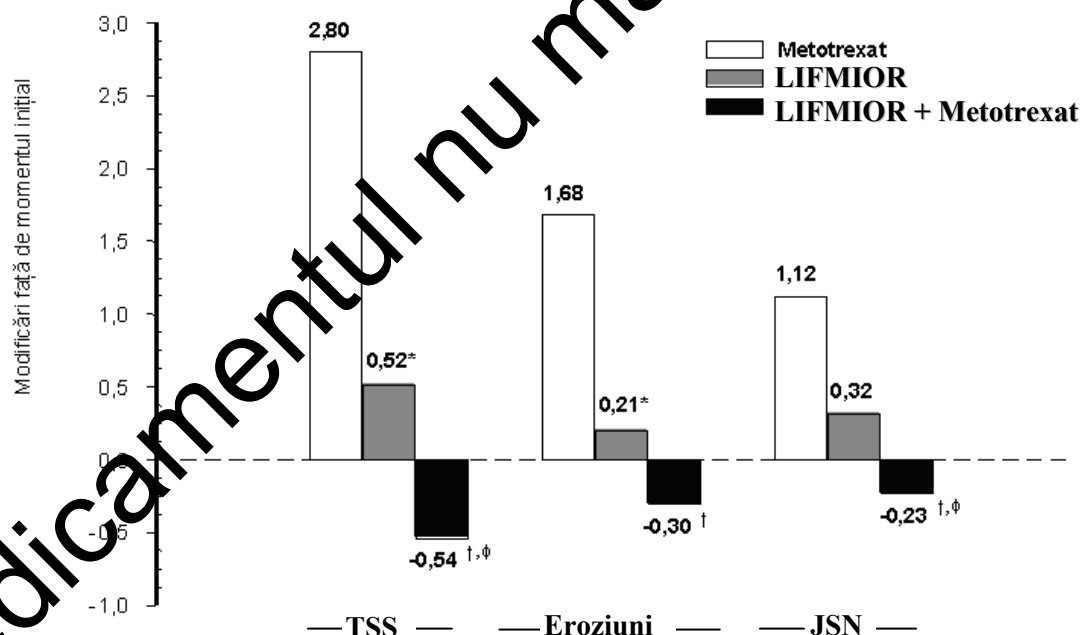
Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
Răspunsuri ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
SAB			
Scorul la momentul inițial ^b	5,5	5,7	5,5
Scorul în săptămâna 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisie ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}

Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexat (n = 231)
HAQ			
La momentul inițial	1,7	1,7	1,8
În săptămâna 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}
a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-respondenți.			
b: Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).			
c: Remisia este definită ca o valoare a SAB <1,6.			
Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. metotrexat și φ = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. LIFMIOR.			

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu LIFMIOR decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

Progresia radiografică: Compararea LIFMIOR vs. Metotrexat vs. LIFMIOR în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: * = p < 0,05 la compararea LIFMIOR vs. metotrexat, † = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. metotrexat și φ = p < 0,05 la compararea LIFMIOR + metotrexat vs. LIFMIOR.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu LIFMIOR și metotrexat, față de monoterapia cu LIFMIOR sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu LIFMIOR față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS $\leq 0,5$) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu LIFMIOR în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu LIFMIOR sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%; $p < 0,05$). Diferența dintre grupul tratat cu LIFMIOR în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ($p < 0,05$). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de LIFMIOR (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu LIFMIOR în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu LIFMIOR în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale celor două regimuri de tratament cu LIFMIOR au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice.

Pacienți adulți cu psoriazis în plăci

Recomandările de utilizare terapeutică ale LIFMIOR la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți prin răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea LIFMIOR față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct LIFMIOR cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea LIFMIOR în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI ≥ 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de doză la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa $\geq 10\%$ din suprafața corporală și care aveau vârste ≥ 18 ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de LIFMIOR ($n=57$) sau placebo ($n=55$), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. LIFMIOR a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de LIFMIOR de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu LIFMIOR (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de LIFMIOR sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de LIFMIOR, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de LIFMIOR

sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de LIFMIOR, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu LIFMIOR s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu LIFMIOR au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	-----Studiul 2-----				-----Studiul 3-----				-----Studiul 4-----			
	-----LIFMIOR-----				-----LIFMIOR-----				-----LIFMIOR-----			
	Placebo n = 166 săpt. 12	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 24 ^a	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 24 ^a	Placebo n = 193 săpt. 12	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	Placebo n = 46 săpt. 12	5 mg 1 dată pe săpt. n = 96 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 90 săpt. 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ comparativ cu placebo

a. Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit LIFMIOR 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

b. „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu LIFMIOR, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound (PASI $\geq 150\%$ față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu LIFMIOR la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de LIFMIOR de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în

săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu LIFMIOR s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care LIFMIOR a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Anticorpi împotriva LIFMIOR

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Toți acești anticorpi au fost non-neutralizanți, iar prezența lor a fost în general tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

La subiecții tratați cu doze aprobate de etanercept în studii clinice cu durată de până la 12 luni, frecvențele de apariție cumulate ale anticorpilor anti-etanercept au fost de aproximativ 6% la subiecții cu poliartrită reumatoidă, 7,5% la subiecții cu artrită psoriazică, 2% la subiecții cu spondilită anchilozantă, 7% la subiecții cu psoriazis, 9,7% dintre subiecții copii și adolescenți cu psoriazis și 4,8% la subiecții cu artrită juvenilă idiopatică.

Proporția subiecților care au dezvoltat anticorpi la etanercept în studiile cu durată mai lungă (de până la 3,5 ani) crește în timp, conform așteptărilor. Cu toate acestea, datorită naturii lor tranzitorii, incidența anticorpilor detectați la fiecare punct de evaluare a fost, în mod tipic, mai mică de 7% la subiecții cu poliartrită reumatoidă și subiecții cu psoriazis.

Într-un studiu de lungă durată privind psoriazisul, în care pacienților li s-au administrat 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 96 de săptămâni, incidența anticorpilor constatată la fiecare punct de evaluare a fost de până la aproximativ 9%.

5.2 Proprietăți farmaceutice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

Grupa specială de pacienți

Insuficiență renală

Constatat că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu LIFMIOR al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg LIFMIOR/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratăți cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

Adulți

Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Și disponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de LIFMIOR, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, cu o valoare ariei de sub curbă de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilele concentrației plasmatice medii au fost $C_{\max}$ de 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, $C_{\min}$ de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l pentru 50 mg LIFMIOR administrat o dată pe săptămână (n=21) vs. 25 mg LIFMIOR administrat de două ori pe săptămână (n=16), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de 50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ și $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pentru 50 mg LIFMIOR administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

Distribuție

Orficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/h la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/h observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale LIFMIOR la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

Linearitate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cu LIFMIOR nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, LIFMIOR este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu LIFMIOR, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

LIFMIOR nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. LIFMIOR nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Manitol (E421)

Zahăr

Trometamol

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Stabilitatea chimică și fizică pe durata utilizării a fost demonstrată pentru 6 ore, la temperaturi sub 25°C, după reconstituire.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

LIFMIOR poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, LIFMIOR trebuie eliminat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă (4 ml, sticlă de tip I) cu dop din cauciuc, sigiliu din aluminiu și capac detașabil din plastic. LIFMIOR este furnizat împreună cu seringi preumplute conținând apă pentru preparate injectabile. Seringile sunt din sticlă de tip I.

Cutiile conțin 4 flacoane de LIFMIOR, 4 seringi preumplute cu apă pentru preparate injectabile, 4 ace, 4 adaptoare pentru flacon și 8 tampoane cu alcool medicinal.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

LIFMIOR este reconstituit, înainte de utilizare, cu 1 ml de apă pentru preparate injectabile, apoi administrat prin injecție subcutanată. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la deschiderea flaconului. Dacă flaconul este deschis și conține o culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. Nu utilizați LIFMIOR dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. În această situație, reluați operațiunea cu un alt flacon.

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de LIFMIOR.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1165/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 februarie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGICE ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURANȚII EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Germania

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Marea Britanie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să agreeze cu autoritatea competentă din acel Stat Membru materialul educațional final, cuprinzând informații furnizate tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu produsul, privind utilizarea corectă și în siguranță a stiloului injector (pen) preumplut și un Card de Avertizare pentru Pacienți, destinat pacienților care utilizează LIFMIOR.

Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Ghid cu instrucțiuni pentru facilitarea instruirii pacienților privind utilizarea în siguranță a stiloului injector (pen) preumplut
- Un dispozitiv demonstrativ, fără ac
- Materiale de instruire pentru pacienți

Cardul de avertizare pentru pacienți trebuie să conțină următoarele elemente-cheie pentru pacienții tratați cu LIFMIOR:

- Riscul de infecții oportunistice și tuberculoză (IPC)
- Riscul de insuficiență cardiacă congestivă (ICC)

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE - EU/1/16/1165/002-004****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LIFMIOR 25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon de LIFMIOR conține etanercept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente ale LIFMIOR sunt:

Pulbere: manitol, zahăr și trometamol

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

4 flacoane cu pulbere

4 seringi preumplute cu câte 1 ml de solvent

4 ace pentru injectare din oțel inoxidabil

4 adaptoare pentru flacon

8 tampoane cu alcool medicinal

8 flacoane cu pulbere

8 seringi preumplute cu câte 1 ml de solvent

8 ace pentru injectare din oțel inoxidabil

8 adaptoare pentru flacon

16 tampoane cu alcool medicinal

24 flacoane cu pulbere

24 seringi preumplute cu câte 1 ml de solvent

24 ace pentru injectare din oțel inoxidabil

24 adaptoare pentru flacon

48 tampoane cu alcool medicinal

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Uz subcutanat

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Se recomandă utilizarea imediat după prepararea soluției de LIFMIOR (trăind la maximum 6 ore).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR RESIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(EL) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1165/002

EU/1/16/1165/003

EU/1/16/1165/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

LIFMIOR 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA FLACONULUI - EU/1/16/1165/002-004

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LIFMIOR 25 mg, pulbere pentru preparate injectabile
etanercept
Uz subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUMUL UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII - EU/1/16/1165/002-004

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru LIFMIOR
Uz subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml apă pentru preparate injectabile

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/16/1165/005-007 (Seringă preumplută pentru 25 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LIFMIOR 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de LIFMIOR conține etanercept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente ale LIFMIOR sunt:

Zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

4 seringi preumplute

4 tampoane cu alcool medicinal

8 seringi preumplute

8 tampoane cu alcool medicinal

24 seringi preumplute

24 tampoane cu alcool medicinal

5. MODUL ȘI CĂLEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Uz subcutanat

Sfat privind injectarea:

Injectați soluția după ce a atins temperatura camerei (la 15 până la 30 de minute după ce medicamentul a fost scos din frigider).

Injectați încet, sub un unghi de 45° - 90° față de piele.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CUAȘIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

LIFMIOR 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE – EU/1/16/1165/005-007 (Seringă preumplută pentru 25 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LIFMIOR 25 mg injecție
etanercept
Uz subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

25 mg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/16/1165/008-010 (Seringă preumplută pentru 50 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LIFMIOR 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută de LIFMIOR conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente ale LIFMIOR sunt:

Zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

2 seringi preumplute

2 tampoane cu alcool medicinal

4 seringi preumplute

4 tampoane cu alcool medicinal

12 seringi preumplute

12 tampoane cu alcool medicinal

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Uz subcutanat

Sfat privind injectarea:

Injectați soluția după ce a atins temperatura camerei (la 15 până la 30 de minute după ce medicamentul a fost scos din frigider).

Injectați încet, sub un unghi de 45° - 90° față de piele.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1165/008
EU/1/16/1165/009
EU/1/16/1165/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CUAȘIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

LIFMIOR 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII – EU/1/16/1165/008-010 (Seringă preumplută pentru 50 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LIFMIOR 50 mg injecție
etanercept
Uz subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/16/1165/011-013 (Stilou injector (pen) preumplut pentru 50 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LIFMIOR 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de LIFMIOR conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente ale LIFMIOR sunt:

Zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (MYCLIC)

2 stilouri injectoare (pen) preumplute MYCLIC

2 tampoane cu alcool medicinal

4 stilouri injectoare (pen) preumplute MYCLIC

4 tampoane cu alcool medicinal

12 stilouri injectoare (pen) preumplute MYCLIC

12 tampoane cu alcool medicinal

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Uz subcutanat

Sfat privind injectarea:

Injectați soluția după ce a atins temperatura camerei (la 15 până la 30 de minute după ce medicamentul a fost scos din frigider).

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CĂȘTIGARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

LIFMIOR 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT –
EU/1/16/1165/011-013 (Stilou injector (pen) preumplut pentru 50 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LIFMIOR 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
etanercept
Uz subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Stilou injector (pen) preumplut MYCLIC

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/16/1165/001 (Pentru uz pediatric)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LIFMIOR 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, de uz pediatric
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon de LIFMIOR conține etanercept 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente ale LIFMIOR sunt:

Pulbere: manitol, zahăr și trometamol

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

4 flacoane cu pulbere

4 seringi preumplute cu câte 1 ml de solvent

4 ace pentru injectare din oțel inoxidabil

4 adaptoare pentru flacon

8 tampoane cu alcool medicinal

5. MODUL ȘI CALEA(LE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Uz subcutanat

Flaconul de 10 mg este destinat copiilor, prescris în doză de 10 mg sau mai mică. Urmați instrucțiunile date de medic.

Fiecare flacon de LIFMIOR 10 mg trebuie utilizat doar pentru o singură doză la un singur pacient, iar soluția rămasă în flacon trebuie eliminată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Se recomandă utilizarea imediat după prepararea soluției de LIFMIOR (în maximum 6 ore).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ȘTIFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1165/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

LIFMIOR 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA FLACONULUI – EU/1/16/1165/001 (Pentru uz pediatric)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LIFMIOR 10 mg, pulbere pentru preparate injectabile
etanercept
Uz subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUMUL UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII – EU/1/16/1165/001 (Pentru uz pediatric)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru LIFMIOR
Uz subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml apă pentru preparate injectabile

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

LIFMIOR 25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Etanercept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime (pe ambele fețe) acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul de avertizare a pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înainte și în timpul tratamentului cu LIFMIOR.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este LIFMIOR și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIFMIOR
3. Cum să utilizați LIFMIOR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LIFMIOR
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR (vezi verso)

1. Ce este LIFMIOR și pentru ce se utilizează

LIFMIOR este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. LIFMIOR acționează prin reducerea inflamației care apare în artrita reumatoidă.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), LIFMIOR poate fi utilizat pentru **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă, **artrita psoriazică**, **spondilartrita axială severă** inclusiv **spondilita anchilozantă** și **psoriazisul** moderat sau sever – în fiecare din aceste cazuri, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În poliartrita reumatoidă, LIFMIOR este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, LIFMIOR poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu implicare articulară multiplă, LIFMIOR poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale. Pentru pacienții cu articulații

simetrice multiple dureroase sau umflate (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), LIFMIOR poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

LIFMIOR este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
 - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
 - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazisul sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIFMIOR

Nu utilizați LIFMIOR

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți alergici la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale LIFMIOR (enumerate la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețală sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de LIFMIOR și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o infecție de orice fel. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați LIFMIOR, informați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețală sau erupții pe piele, nu mai injectați LIFMIOR și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu LIFMIOR.

Infecții/diabet zaharat: Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.

Infecții/supraveghere: Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce dumneavoastră sau copilul ați încetat să utilizați LIFMIOR.

- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte de începerea tratamentului cu LIFMIOR. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene

trebuie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu LIFMIOR, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu LIFMIOR poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea LIFMIOR.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatita de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu LIFMIOR în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinetire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu LIFMIOR.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă LIFMIOR reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece LIFMIOR trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra LIFMIOR, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau LIFMIOR pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit LIFMIOR sau alte medicamente care acționează în același fel ca și LIFMIOR au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat LIFMIOR au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dumneavoastră sau copilul ați fost expuși la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuzul de alcool:** LIFMIOR nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** LIFMIOR nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferiți de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul dumneavoastră ar putea decide ca dumneavoastră sau copilul să luați o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp luați LIFMIOR.

Copii și adolescenți

- **Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza LIFMIOR. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul

utilizării LIFMIOR. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

- **Boala inflamatorie intestinală (BII):** Au existat cazuri de BII la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) tratați cu LIFMIOR. Spuneți medicului dacă copilul are crampe sau dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun.

LIFMIOR nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

LIFMIOR împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Nici dumneavoastră și nici copilul nu trebuie să utilizați LIFMIOR cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

Sarcina și alăptarea

LIFMIOR trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat LIFMIOR în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat LIFMIOR în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i s-a administrat LIFMIOR în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea LIFMIOR în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează LIFMIOR nu trebuie să alăpteze, deoarece LIFMIOR trece în laptele matern la om.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca LIFMIOR să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați LIFMIOR

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul LIFMIOR este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dozajul la pacienții adulți (cu vârste de 18 ani sau mai mari)

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să

vă injectați LIFMIOR.

Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați LIFMIOR și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă LIFMIOR nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza și frecvența de administrare corespunzătoare pentru copil sau adolescent depinde de greutatea sa corporală și de boală. Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artritei psoriazice la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg de LIFMIOR pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg LIFMIOR pe kg (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani doza uzuală este de 0,8 mg de LIFMIOR pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă LIFMIOR nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Modul și calea de administrare

Administrarea LIFMIOR se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

LIFMIOR poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

Pulberea trebuie dizolvată înainte de utilizare. **Instrucțiunile detaliate asupra modului de preparare și injectare a LIFMIOR sunt furnizate la punctul 7, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR”.** Nu amestecați soluția de LIFMIOR cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduceți aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat LIFMIOR.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din LIFMIOR

Dacă ați utilizat mai mult LIFMIOR decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să injectați LIFMIOR

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați LIFMIOR

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de LIFMIOR. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la LIFMIOR, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înărutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albastruie a unghiilor sau buzelor
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutății corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale LIFMIOR includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărimi, durere și tumefiere). Reacțiile la locul de injectare (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament). Unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat anterior.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboesală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoid (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LIFMIOR

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Înainte de prepararea soluției de LIFMIOR, LIFMIOR poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, LIFMIOR trebuie eliminat. Se recomandă să înregistrați data la care LIFMIOR este scos din frigider și data după care LIFMIOR trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Se recomandă utilizarea imediat după prepararea soluției de LIFMIOR. Cu toate acestea, soluția poate fi utilizată în decurs de 6 ore când este păstrată la temperaturi de până la 25°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Eliminați cu atenție orice cantitate de soluție de LIFMIOR care nu a fost injectată în decurs de 6 ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține LIFMIOR

Substanța activă a LIFMIOR este etanercept. Fiecare flacon de LIFMIOR 25 mg conține etanercept 25 mg.

Celelalte componente sunt:

Pulbere: manitol (E421), zahăr și trometamol.

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Cum arată LIFMIOR și conținutul ambalajului

LIFMIOR 25 mg este furnizat sub formă de pulbere albă și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție). Fiecare cutie conține 4, 8 sau 24 flacoane unidoză, 4, 8 sau 24 seringi preumplute cu

apă pentru preparate injectabile, 4, 8 sau 24 de ace, 4, 8 sau 24 de adaptoare pentru flacon și 8, 16 sau 48 de tampoane cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Marea Britanie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France

Pfizer

Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

- a. Introducere
- b. Pregătirea pentru injectare
- c. Pregătirea dozei de LIFMIOR pentru injectare
- d. Adăugarea solventului
- e. Extragerea soluției de LIFMIOR din flacon
- f. Atașarea acului la seringă
- g. Alegerea locului de injectare
- h. Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de LIFMIOR
- i. Eliminarea consumabilelor

a. Introducere

Instrucțiunile de mai jos explică modul de preparare și injectare a LIFMIOR. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia vă va explica tehnica pentru auto-injectare sau pentru a face o injecție unui copil. Nu încercați să

administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles modul de pregătire și administrare a injecției.

Această injecție nu trebuie amestecată cu niciun alt medicament.

b. Pregătirea pentru injectare

- Spălați-vă bine pe mâini.
- Alegeți o suprafață de lucru plană, curată și bine iluminată.
- Tăvița de dozaj trebuie să conțină articolele prezentate mai jos. (În caz contrar, nu utilizați tăvița și întrebați farmacistul). Utilizați numai articolele specificate mai jos. **NU** utilizați nicio altă seringă.

1 Flacon cu LIFMIOR

1 Seringă preumplută conținând solvent limpede, incolor (apă pentru preparate injectabile)

1 Ac

1 Adaptor pentru flacon

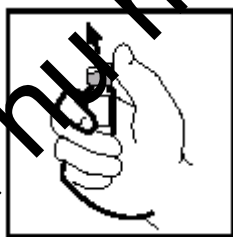
2 Tamponane cu alcool medicinal

- Verificați data de expirare înscrisă atât pe eticheta flaconului cât și pe eticheta seringii. Acestea nu trebuie utilizate după data înscrisă (luna și anul).

c. Pregătirea dozei de LIFMIOR pentru injectare

- Scoateți conținutul tăviței.
- Scoateți capacul din plastic al flaconului de LIFMIOR (vezi diagrama 1). **NU** îndepărtați dopul de culoare gri sau inelul din aluminiu din jurul părții de sus a flaconului.

Diagrama 1

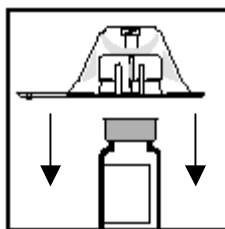


- Utilizați un nou tampon cu alcool medicinal pentru a șterge dopul de culoare gri al flaconului de LIFMIOR. După ștergere, nu atingeți dopul cu mâna și nu permiteți ca acesta să atingă vreo suprafață.
- Puneți flaconul în poziție verticală pe o suprafață curată și plană.
- Înlăturați suportul de hârtie al ambalajului adaptorului pentru flacon.
- Menținându-l în ambalajul din plastic, plasați adaptorul în partea superioară a flaconului de LIFMIOR astfel încât vârful adaptorului pentru flacon să fie centrat cu cercul reliefat de pe partea superioară a dopului flaconului (vezi diagrama 2).
- Cu o mână, mențineți ferm flaconul pe suprafața plană. Cu cealaltă mână, împingeți **CU PUTERE DREPT ÎN JOS** pe ambalajul adaptorului până când simțiți că vârful adaptorului penetrează dopul flaconului și **AUZIȚI ȘI SIMȚIȚI CADRUL ADAPTORULUI AȘEZÂNDU-SE ÎN POZIȚIE** (vezi diagrama 3). **NU** apăsați adaptorul în unghi (vezi diagrama 4). Este important ca vârful adaptorului pentru flacon să penetreze complet dopul flaconului.

Diagrama 2

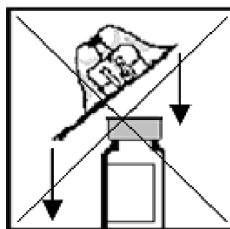


Diagrama 3



CORECT

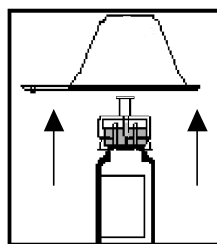
Diagrama 4



INCORECT

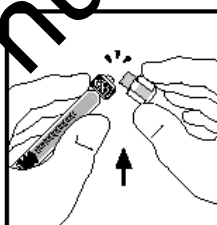
- Ținând flaconul cu o mână, înlăturați ambalajul din plastic de pe adaptorul pentru flacon (vezi diagrama 5).

Diagrama 5



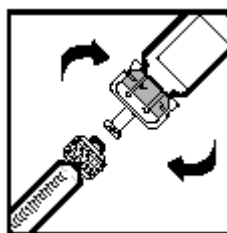
- Înlăturați capacul de protecție al seringii rupând capacul alb de-a lungul perforației. Pentru a face acest lucru țineți gulerul capacului alb cu o mână și, apucând capătul acestuia cu cealaltă mână, îndoiți-l în sus și în jos până când se rupe (vezi diagrama 6). **NU înlăturați gulerul alb care rămâne pe seringă.**

Diagrama 6



- Nu utilizați seringă la care perforația este deja ruptă. Repetați operațiunea cu o altă tăviță de dozare.
- Ținând corpul de sticlă al seringii (nu gulerul alb) într-o mână și adaptorul pentru flacon (nu flaconul) în cealaltă mână, conectați seringă la adaptorul pentru flacon introducând vârful în deschidură și rotind în sens orar până când se fixează complet (vezi diagrama 7).

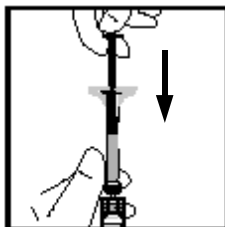
Diagrama 7



d. **Adăugarea solventului**

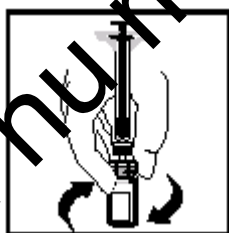
- Ținând flaconul pe suprafața plană, împingeți **FOARTE ÎNCET** pistonul până când tot solventul trece în flacon. Aceasta va ajuta la reducerea spumei (o multitudine de bule) (vezi diagrama 8).
- Odată ce solventul a fost adăugat la LIFMIOR, pistonul se poate mișca în sus singur. Aceasta se datorează presiunii aerului și nu reprezintă un motiv de îngrijorare.

Diagrama 8



- Cu seringă atașată, imprimați câteva ușoare mișcări circulare flaconului, pentru a dizolva pulberea (vezi diagrama 9). **NU** scuturați flaconul. Așteptați până când se dizolvă întreaga cantitate de pulbere (de obicei durează mai puțin de 10 minute). Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. **NU** utilizați LIFMIOR dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. Reluați operațiunea cu o altă țeviță de dozaj.

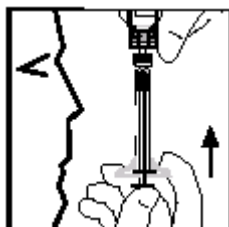
Diagrama 9



e. **Extragerea soluției de LIFMIOR din flacon**

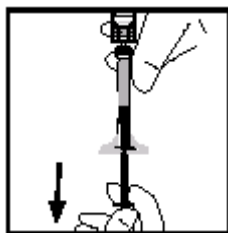
- Cu seringă încă atașată la flacon și la adaptorul flaconului, țineți flaconul cu susul în jos la nivelul ochilor. Împingeți pistonul până la capăt în seringă (vezi diagrama 10).

Diagrama 10



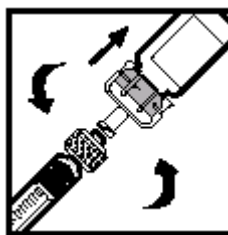
- Apoi, trageți încet de piston pentru a extrage lichidul în seringă (vezi diagrama 11). Pentru pacienții adulți, extrageți întregul volum. Pentru copii, extrageți numai acea cantitate de lichid pe care v-a indicat-o medicul copilului. După ce ați extras întreaga cantitate de LIFMIOR din flacon, este posibil să rămână o cantitate oarecare de aer în seringă. Nu trebuie să vă preocupe acest lucru pentru că veți înlătura aerul mai târziu.

Diagrama 11



- Ținând flaconul în sus, deșurubați seringă de la adaptorul flaconului rotind-o în sensul invers acelor de ceasornic (vezi diagrama 12).

Diagrama 12



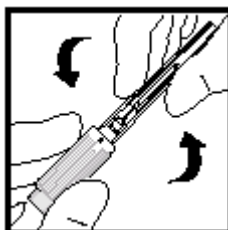
- Puneți seringă umplută pe suprafața curată, plană. Asigurați-vă că vârful nu atinge nimic. Aveți grijă să nu apăsați pe piston.

(Notă: După ce ați efectuat acești pași, este posibil să rămână în flacon o cantitate mică de lichid. Acest lucru este normal.)

f. Atașarea acului la seringă

- Acul a fost pus într-un capac din plastic pentru a fi menținut steril.
- Pentru a deschide capacul din plastic, țineți cu o mână capătul scurt, larg. Puneți cealaltă mână pe porțiunea lungă a capacului.
- Pentru a rupe sigiliul, înclinați capătul mai larg în sus și în jos până se rupe (vezi diagrama 13).

Diagrama 13



După ruperea sigiliului, înlăturați capătul scurt, larg, al capacului din plastic.

Acul va rămâne în partea lungă a capacului.

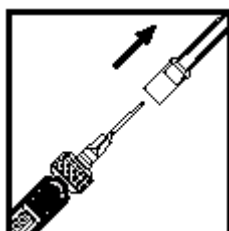
- Ținând cu o mână acul și capacul, luați seringă și introduceți vârful acesteia în deschizătura acului.
- Atașați seringă la ac rotind în sensul acelor de ceasornic până când se fixează complet (vezi diagrama 14).

Diagrama 14



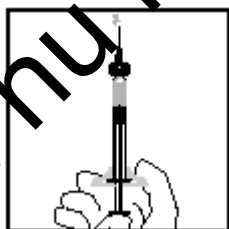
- Îndepărtați capacul acului trăgându-l ferm de pe seringă și având grijă să nu atingeți acul și să nu permiteți acestuia să atingă nicio suprafață (vezi diagrama 15). Aveți grijă să nu îndoiți sau răsuciți capacul în timpul scoaterii, pentru a nu deteriora acul.

Diagrama 15



- Ținând seringă cu acul în sus, scoateți orice bulă de aer împingând încet pistonul până când aerul este eliminat (vezi diagrama 16).

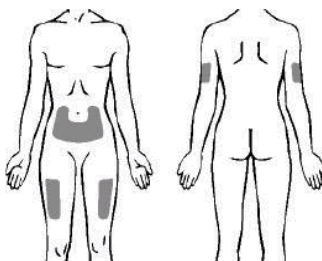
Diagrama 16



g. Alegerea locului de injectare

- Cele trei locuri de injectare recomandate pentru LIFMIOR includ: (1) partea din față a regiunii mijlocii a brațelor; (2) abdomenul, cu excepția unei regiuni de 5 cm în jurul ombilicului; și (3) partea exterioară a brațelor (vezi diagrama 17). Dacă vă injectați singur, nu trebuie să utilizați partea anterioară a brațelor.

Diagrama 17

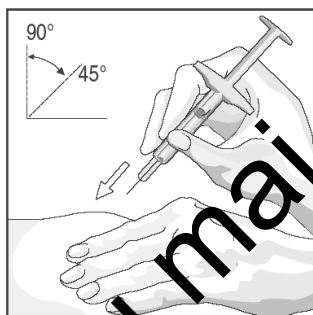


- La fiecare injecție trebuie folosit un loc de injectare diferit. Fiecare nouă injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. **NU** injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrice sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
- Dacă dumneavoastră sau copilul aveți psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase („leziuni psoriazice ale pielii”).

h. Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de LIFMIOR

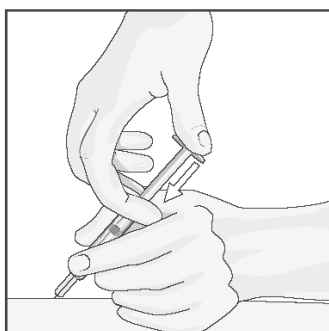
- Ștergeți locul în care urmează să fie injectat LIFMIOR cu un tampon cu alcool medicinal, printr-o mișcare circulară. **NU** atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.
- Când zona de piele dezinfectată s-a uscat, prindeți-o și țineți-o ferm cu o mână. Cu cealaltă mână țineți seringă ca pe un creion.
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, introduceți complet acul în piele, sub un unghi de 45° – 90° (vezi diagrama 18). Pe măsură ce veți căpăta experiență, veți găsi unghiul cel mai confortabil pentru dumneavoastră sau copil. Fiți atent să nu introduceți acul sub piele prea lent sau cu o forță prea mare.

Diagrama 18



- Când acul este introdus complet în piele, dați drumul pielii. Cu mâna liberă, țineți seringă aproape de baza acesteia pentru a o stabili. Apoi împingeți pistonul pentru a injecta toată soluția într-un ritm **lent**, constant (vezi diagrama 19).

Diagrama 19



- După ce seringă s-a golit, scoateți acul din piele, având grijă să îl mențineți sub același unghi sub care a fost introdus.
- Apăsați un tampon de vată pe locul injecției timp de 10 secunde. Poate apărea o sângerare ușoară. **Nu FRECAȚI** locul injecției. Aplicarea unui bandaj este opțională.

i. Eliminarea consumabilelor

- Seringa și acele nu trebuie **NICIODATĂ** refolosite. Eliminați acele și seringă așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul.

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă medicală sau un farmacist care cunosc LIFMIOR.

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

LIFMIOR 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

LIFMIOR 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Etanercept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime (pe ambele fețe) acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul de avertizare a pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înainte și în timpul tratamentului cu LIFMIOR.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este LIFMIOR și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIFMIOR
3. Cum să utilizați LIFMIOR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LIFMIOR
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR (vezi verso)

1. Ce este LIFMIOR și pentru ce se utilizează

LIFMIOR este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. LIFMIOR acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), LIFMIOR poate fi utilizat pentru **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă, **artrita psoriazică**, **spondilartrita axială severă** inclusiv **spondilita anchilozantă** și **psoriazisul** moderat sau sever – în fiecare din aceste cazuri, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În poliartrita reumatoidă, LIFMIOR este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, LIFMIOR poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu implicare articulară multiplă, LIFMIOR poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale. Pentru pacienții cu articulații simetrice multiple dureroase sau umflate (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), LIFMIOR poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

LIFMIOR este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
 - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
 - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazis sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care nu au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIFMIOR

Nu utilizați LIFMIOR

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijire, dumneavoastră sunteți alergici la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale LIFMIOR (enumerate la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețelă sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de LIFMIOR și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o infecție de orice fel. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați LIFMIOR, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețelă sau erupții pe piele, nu mai injectați LIFMIOR și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu LIFMIOR.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce dumneavoastră sau copilul ați încetat să utilizați LIFMIOR.

- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte de începerea tratamentului cu LIFMIOR. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu LIFMIOR, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu LIFMIOR poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea LIFMIOR.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu LIFMIOR în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu LIFMIOR.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă LIFMIOR reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece LIFMIOR trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra LIFMIOR, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau LIFMIOR pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit LIFMIOR sau alte medicamente care acționează în același fel ca și LIFMIOR au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat LIFMIOR au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expuși la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicелеi.
- **Latex:** Capacul acului este fabricat din latex (cauciuc natural uscat). Înainte de utilizarea LIFMIOR, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră în cazul în care capacul acului va fi manipulat de o persoană cu hipersensibilitate (alergie), cunoscută sau posibilă, la latex, sau dacă urmează ca LIFMIOR să fie administrat unei asemenea persoane.
- **Abuzul de alcool:** LIFMIOR nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** LIFMIOR nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferiți de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.

- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul dumneavoastră ar putea decide ca dumneavoastră sau copilul să luați o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp luați LIFMIOR.

Copii și adolescenți

- **Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza LIFMIOR. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării LIFMIOR. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.
- **Boala inflamatorie intestinală (BII):** Au existat cazuri de BII la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) tratați cu LIFMIOR. Spuneți medicului dacă copilul are crampe sau dureri în nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun.

LIFMIOR nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

LIFMIOR împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Nici dumneavoastră și nici copilul nu trebuie să utilizați LIFMIOR cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

Sarcina și alăptarea

LIFMIOR trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat LIFMIOR în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat LIFMIOR în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase LIFMIOR în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea LIFMIOR în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează LIFMIOR nu trebuie să alăpteze, deoarece LIFMIOR trece în laptele matern la copil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca LIFMIOR să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați LIFMIOR

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul LIFMIOR este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Seringa preumplută este disponibilă în concentrații de 25 mg și 50 mg.

Dozajul la pacienții adulți (cu vârste de 18 ani sau mai mari)

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați LIFMIOR.

Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați LIFMIOR și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă LIFMIOR nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza și frecvența de administrare corespunzătoare pentru copil sau adolescent depinde de greutatea sa corporală și de boală. Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație adecvată de LIFMIOR (10 mg, 25 mg sau 50 mg).

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrita extinsă la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg de LIFMIOR pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg LIFMIOR pe kg (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani, doza uzuală este de 0,8 mg de LIFMIOR pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă LIFMIOR nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Modul și calea de administrare

Administrarea LIFMIOR se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

LIFMIOR poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

Instrucțiuni detaliate asupra modului de injectare a LIFMIOR sunt furnizate la punctul 7, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR”. Nu amestecați soluția de LIFMIOR cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat LIFMIOR.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din LIFMIOR

Dacă ați utilizat mai mult LIFMIOR decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să injectați LIFMIOR

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați LIFMIOR

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de LIFMIOR. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la LIFMIOR, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **întrăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor

- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutății corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător luposului**, cum sunt modificări ale greutății corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale LIFMIOR includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și tumefiere). Reacțiile la locul de injectare (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament). Unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat anterior.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație suierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoidale (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărime și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”).

- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LIFMIOR

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea seringii din frigider, **așteptați aproximativ 15-30 minute pentru ca soluția de LIFMIOR din seringă să ajungă la temperatura camerei**. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

LIFMIOR poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. LIFMIOR trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care LIFMIOR este scos din frigider și data după care LIFMIOR trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din seringă. Aceasta trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru LIFMIOR. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține LIFMIOR

25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Substanța activă a LIFMIOR este etanercept. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml soluție, reprezentând etanercept 25 mg.

50 mg soluție injectabilă în seringi preumplute

Substanța activă a LIFMIOR este etanercept. Fiecare seringă preumplută conține 1,0 ml soluție, reprezentând etanercept 50 mg.

Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată LIFMIOR și conținutul ambalajului

25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

LIFMIOR este furnizat sub formă seringă preumplută conținând o soluție injectabilă limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis (soluție injectabilă). Fiecare cutie conține 4, 8 sau 24 seringi preumplute și 4, 8 sau 24 de tampoane cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

LIFMIOR este furnizat sub formă seringă preumplută conținând o soluție injectabilă limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis (soluție injectabilă). Fiecare cutie conține 2, 4 sau 12 seringi preumplute și 2, 4 sau 12 de tampoane cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Marea Britanie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

Introducere

Pasul 1: Pregătirea pentru injectare

Pasul 2: Alegerea locului de injectare

Pasul 3: Injectarea soluției de LIFMIOR

Pasul 4: Eliminarea consumabilelor

Introducere

Instrucțiunile de mai jos explică modul de preparare și injectare a LIFMIOR. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia vă va explica tehnica pentru auto-injectare sau pentru a face o injecție unui copil. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles modul de pregătire și administrare a injecției.

Soluția de LIFMIOR nu trebuie amestecată cu niciun alt medicament înainte de utilizare.

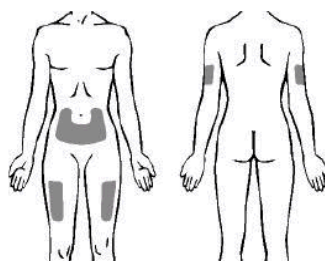
Pasul 1: Pregătirea pentru injectare

1. Alegeți o suprafață de lucru plană, curată și bine iluminată.
2. Scoateți din frigider cutia de LIFMIOR care conține seringile preumplute și puneți-o pe suprafața de lucru plană. Începând de la unul dintre colțurile de sus, desfaceți capacul de hârtie din partea de sus și din părțile laterale ale tăviței. Scoateți o seringă preumplută și un tampon cu alcool medicinal și puneți-le pe suprafața de lucru. Nu agitați seringă preumplută cu LIFMIOR. Repoziționați capacul de hârtie apoi peste tăviță și puneți cutia conținând toate seringile preumplute rămase înapoi în frigider. Vă rugăm să consultați pct. 5 pentru instrucțiuni asupra modului de păstrare a LIFMIOR. Dacă aveți întrebări în legătură cu modul de păstrare, contactați medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul pentru explicații suplimentare.
3. **Trebuie să așteptați 15 până la 30 minute pentru ca soluția de LIFMIOR din seringă să ajungă la temperatura camerei. NU scoateți capacul acului în timp ce așteptați să ajungă la temperatura camerei. Dacă așteptați ca soluția să ajungă la temperatura camerei injecția ar putea fi mai confortabilă pentru dumneavoastră. Nu încălziți LIFMIOR în niciun alt mod (de exemplu: nu îl încălziți în cuptorul cu microunde sau cu ajutorul apei calde).**
4. Aduceți celelalte materiale de care veți avea nevoie pentru injectare. Acestea includ tamponul cu alcool medicinal din cutia de LIFMIOR și un tampon de vată sau un tifon.
5. Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă caldă.
6. Inspectați soluția din seringă. Aceasta trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru LIFMIOR. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Pasul 2: Alegerea locului de injectare

1. Cele trei locuri recomandate pentru injectarea LIFMIOR cu ajutorul seringii preumplute includ: (1) partea din față a regiunii mijlocii a coapselor; (2) abdomenul, cu excepția unei regiuni de 5 cm în jurul ombilicului; și (3) partea exterioară a brațelor (vezi diagrama 1). Dacă vă injectați singur, nu trebuie să utilizați partea exterioară a brațelor.

Diagrama 1

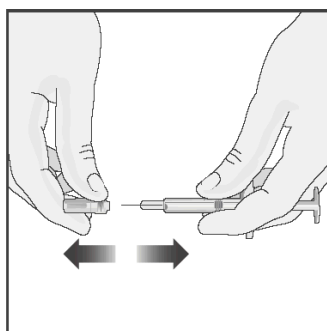


2. La fiecare injecție trebuie folosit un loc de injectare diferit. Fiecare nouă injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învîinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrice sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
3. Dacă dumneavoastră sau copilul aveți psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase („leziuni psoriazice ale pielii”).

Pasul 3: Injectarea soluției de LIFMIOR

1. Ștergeți locul în care urmează să fie injectat LIFMIOR cu tamponul cu alcool medicinal, printr-o mișcare circulară. **NU atingeți aceeași zonă înainte de administrarea injecției.**
2. Luați seringă preumplută de pe suprafața de lucru plană. Scoateți capacul acului trăgând ferm de seringă, dintr-o mișcare (vezi diagrama 2). **Fiți atent să nu îndoiți sau să răsuciți capacul în timpul scoaterii, evitând astfel deformarea acului.** Când scoateți capacul acului, este posibil să existe o picătură de lichid la capătul acului; acest lucru este normal. Nu atingeți acul și nu permiteți contactul acestuia cu nicio suprafață. Nu atingeți și nu loviți pistonul. Aceasta ar putea provoca scurgerea lichidului.

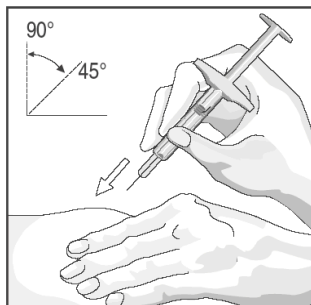
Diagrama 2



3. Când zona de piele dezinfectată s-a uscat, prindeți-o și țineți-o ferm cu o mână. Cu cealaltă mână țineți seringă, ca pe un creion.

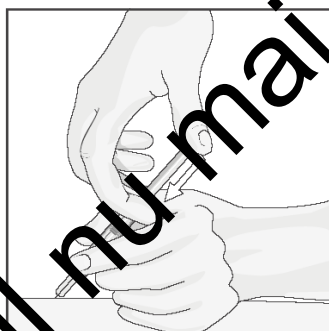
4. Cu o mișcare rapidă și scurtă, introduceți complet acul în piele sub un unghi de 45° - 90° (vezi diagrama 3). Pe măsură ce veți căpăta experiență, veți găsi unghiul cel mai confortabil pentru dumneavoastră sau copil. Fiți atent să nu introduceți acul sub piele prea lent sau cu o forță prea mare.

Diagrama 3



5. Când acul este introdus complet în piele, dați drumul pielii. Cu mâna liberă, țineți seringă aproape de baza acesteia pentru a o stabiliza. Apoi împingeți pistonul pentru a injecta toată soluția într-un ritm **lent**, constant (vezi diagrama 4).

Diagrama 4



6. După ce seringă s-a golit, scoateți acul din piele, având grijă să îl mențineți sub același unghi sub care a fost introdus. Poate apărea o sângerare ușoară la locul injectiei. Puteți apăsa un tampon de vată sau un tifon pe locul injectiei, timp de 10 secunde. Nu frecați locul injectiei. Dacă este nevoie, puteți acoperi locul injectiei cu un bandaj.

Pasul 4: Eliminarea consumabilelor

Seringa prăfuită este de unică folosință. Seringa și acul nu trebuie **NICIODATĂ** refolosite. Nu puneți **NICIODATĂ** la loc capacul unui ac. Eliminați acul și seringă așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul.

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă medicală sau un farmacist care cunosc LIFMIOR.

Prospect: Informații pentru utilizator

LIFMIOR 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut Etanercept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime (pe ambele fețe) acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul de avertizare a pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înainte și în timpul tratamentului cu LIFMIOR.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este LIFMIOR și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIFMIOR
3. Cum să utilizați LIFMIOR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LIFMIOR
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea LIFMIOR (vezi verso)

1. Ce este LIFMIOR și pentru ce se utilizează

LIFMIOR este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. LIFMIOR acționează prin reducerea inflamației care apare în artrite și boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), LIFMIOR poate fi utilizat pentru **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă, **artrita psoriazică**, **spondilartrita axială severă** inclusiv **spondilita anchilozantă** și **psoriazisul** moderat sau sever – în fiecare din aceste cazuri, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În poliartrita reumatoidă, LIFMIOR este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, LIFMIOR poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu implicare articulară multiplă, LIFMIOR poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale. Pentru pacienții cu articulații simetrice multiple dureroase sau umflate (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), LIFMIOR poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

LIFMIOR este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
 - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
 - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazis sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIFMIOR

Nu utilizați LIFMIOR

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijire, dumneavoastră sunteți alergici la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale LIFMIOR (enumerate la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețelă sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de LIFMIOR și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o infecție de orice fel. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați LIFMIOR, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețelă sau erupții pe piele, nu mai injectați LIFMIOR și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu LIFMIOR.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce dumneavoastră sau copilul ați încetat să utilizați LIFMIOR.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză

înaintea inițierii tratamentului cu LIFMIOR. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu LIFMIOR, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu LIFMIOR poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea LIFMIOR.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu LIFMIOR în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, durere în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu LIFMIOR.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamație nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă LIFMIOR reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă. Dozarea LIFMIOR trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra LIFMIOR, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau LIFMIOR pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit LIFMIOR sau alte medicamente care acționează în același fel ca și LIFMIOR au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat LIFMIOR au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicela:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Latex:** Capacul acului stiloului injector MYCLIC este fabricat din latex (cauciuc natural uscat). Înainte de utilizarea LIFMIOR, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră în cazul în care capacul acului va fi manipulat de o persoană cu hipersensibilitate (alergie), cunoscută sau posibilă, la latex, sau dacă urmează ca LIFMIOR să fie administrat unei asemenea persoane.
- **Abuzul de alcool:** LIFMIOR nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** LIFMIOR nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferiți de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul

dumneavoastră ar putea decide ca dumneavoastră sau copilul să luați o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp luați LIFMIOR.

Copii și adolescenți

- **Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza LIFMIOR. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării LIFMIOR. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.
- **Boala inflamatorie intestinală (BII):** Au existat cazuri de BII la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) tratați cu LIFMIOR. Spuneți medicului dacă copilul are crampe sau dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun.

LIFMIOR nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

LIFMIOR împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra sau abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Nici dumneavoastră și nici copilul nu trebuie să utilizați LIFMIOR cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

Sarcina și alăptarea

LIFMIOR trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat LIFMIOR în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat LIFMIOR în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase LIFMIOR în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea LIFMIOR în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează LIFMIOR nu trebuie să alăpteze, deoarece LIFMIOR trece în laptele matern la om.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca LIFMIOR să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați LIFMIOR

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul LIFMIOR este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Vi s-a prescris LIFMIOR în concentrație de 50 mg. Pentru dozele de 25 mg este disponibilă o concentrație de 25 mg de LIFMIOR.

Dozajul la pacienții adulți (cu vârste de 18 ani sau mai mari)

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați LIFMIOR.

Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați LIFMIOR și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă LIFMIOR nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

Utilizarea la copii și adolescenți

Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație adecvată de LIFMIOR (10 mg, 25 mg sau 50 mg).

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg LIFMIOR pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg LIFMIOR pe kg (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani, doza uzuală este de 0,8 mg de LIFMIOR pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă LIFMIOR nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Modul și calea de administrare

Administrarea LIFMIOR se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

LIFMIOR poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

Instrucțiuni detaliate asupra modului de injectare a LIFMIOR sunt furnizate la punctul 7, „Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea LIFMIOR”. Nu amestecați soluția de LIFMIOR cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat LIFMIOR.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din LIFMIOR

Dacă ați utilizat mai mult LIFMIOR decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie

utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să injectați LIFMIOR

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați LIFMIOR

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de LIFMIOR. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la LIFMIOR, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **întrăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include

- scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
 - Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutatei corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală
 - Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale LIFMIOR includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și tumefiere). Reacțiile la locul de injectare (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament). Unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat anterior.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărime și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”).

- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LIFMIOR

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe stiloul injector (pen) preumplut MYCLIC, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea stiloului injector (pen) preumplut din frigider, **așteptați aproximativ 15-30 minute pentru ca soluția de LIFMIOR din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei**. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

LIFMIOR poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. LIFMIOR trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care LIFMIOR este scos din frigider și data după care LIFMIOR trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din stiloul injector (pen), privind prin fereastra transparentă de inspectare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru LIFMIOR. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține LIFMIOR

Substanța activă a LIFMIOR este etanercept. Fiecare stilou injector (pen) MYCLIC conține etanercept 50 mg.

Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată LIFMIOR și conținutul ambalajului

LIFMIOR este furnizat sub formă de soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (MYCLIC) (soluție injectabilă). Stiloul injector (pen) MYCLIC conține o soluție injectabilă limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis. Fiecare cutie conține 2, 4 sau 12 stilouri injectoare (pen) preumplute și 2, 4 sau 12 de tamponi cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Marea Britanie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 51 62 11

Česká Republika
Pfizer PFI, spol. s r.o.
Tel: +420 285 004 111

Farmak
Pfizer ApS
Tel: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje v področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

7. Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea LIFMIOR

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

Introducere

Pasul 1: Pregătirea pentru injectarea LIFMIOR

Pasul 2: Alegerea locului de injectare

Pasul 3: Injectarea soluției de LIFMIOR

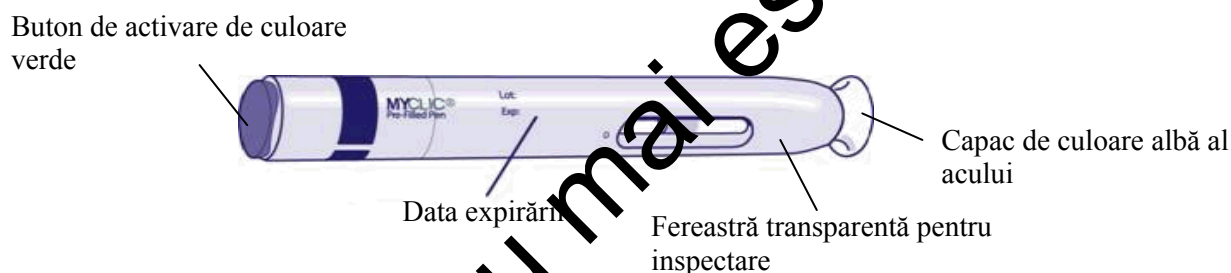
Pasul 4: Eliminarea stiloului injector (pen) MYCLIC folosit

Introducere

Instrucțiunile de mai jos explică modul de utilizare a stiloului injector (pen) MYCLIC pentru injectarea LIFMIOR. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia vă va explica cum să vă injectați LIFMIOR. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles cum să utilizați stiloul injector (pen) MYCLIC în mod adecvat. Dacă aveți întrebări privind modul de injectare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei pentru ajutor.

Diagrama 1

Stiloul injector (pen) preumplut MYCLIC



Pasul 1: Pregătirea pentru injectarea LIFMIOR

1. Alegeți o suprafață de lucru curată, plană și bine iluminată.
2. Adunați materialele de care aveți nevoie pentru injecție și puneți-le pe suprafața aleasă.
 - a. un stilou injector (pen) preumplut MYCLIC și un tampon cu alcool medicinal (luați aceste materiale din cutia cu stilouri injectoare (pen) din frigider). Nu agitați stiloul injector (pen)
 - b. un tampon de vată sau un tifon
3. Verificați data expirării (lună/an) de pe stiloul injector (pen). Dacă data este depășită, nu utilizați stiloul injector (pen) și luați legătura cu farmacistul dumneavoastră.
4. Inspectați soluția din stiloul injector (pen), privind prin fereastra transparentă pentru inspectare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru LIFMIOR. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.
5. **Lăsați capacul de culoare albă al acului pe loc și așteptați aproximativ 15–30 minute** pentru ca soluția de LIFMIOR din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei. Dacă așteptați ca soluția să ajungă la temperatura camerei injecția ar putea fi mai confortabilă pentru

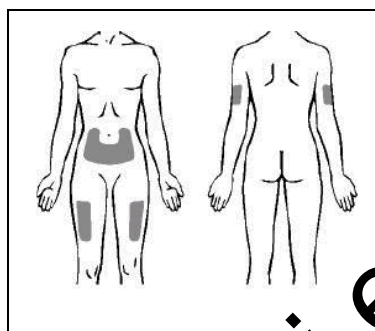
dumneavoastră. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. **Nu lăsați niciodată stiloul injector (pen) la îndemâna și vederea copiilor.**

În timp ce așteptați ca soluția de LIFMIOR din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei, citiți pasul 2 (de mai jos) și alegeți locul de injectare.

Pasul 2: Alegerea locului de injectare (vezi Diagrama 2)

1. Locul de injectare recomandat este partea din față a regiunii mijlocii a coapselor. Dacă preferați, puteți utiliza alternativ zona stomacului, dar asigurați-vă că alegeți un loc la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric). Dacă altcineva vă face injecția, partea exterioară a brațelor poate fi, de asemenea, utilizată.

Diagrama 2



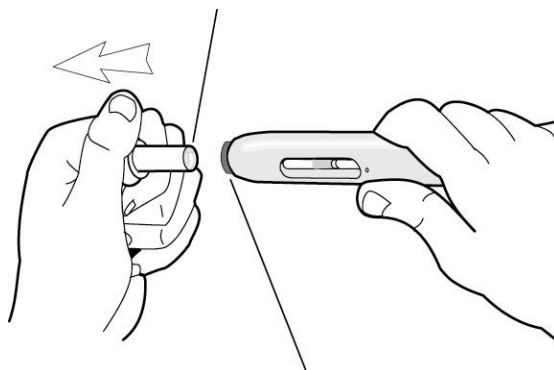
2. Fiecare injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învârtită sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
3. Dacă aveți psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase.

Pasul 3: Injectarea soluției de LIFMIOR

1. În timp ce așteptați aproximativ 15–30 minute pentru ca soluția din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei, spălați-vă mâinile cu apă și săpun.
2. Ștergeți locul de injectare cu un tampon cu alcool printr-o mișcare circulară și lăsați să se usuce. Nu atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.
3. Luați stiloul injector (pen) și scoateți capacul de culoare albă al acului, trăgând printr-o mișcare rectilinie (vezi Diagrama 3). Pentru a evita deformarea acului din stiloul injector (pen), nu îndoiți capacul de culoare albă al acului în timpul scoaterii și nu-l atașați la loc după ce l-ați scos. După scoaterea capacului acului, veți vedea o apărătoare de protecție a acului, de culoare maro, ieșind puțin în afara capătului stiloului injector (pen). Acul va rămâne protejat în interiorul penului până la activarea acestuia. Nu utilizați stiloul injector (pen) dacă l-ați scăpat pe jos fără capacul acului aplicat.

Diagrama 3

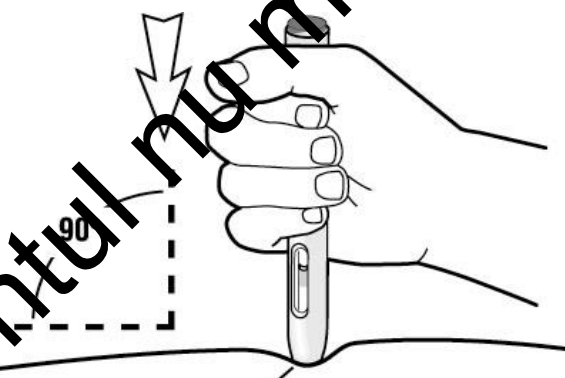
Capacul de culoare albă al acului



Apărătoarea de protecție de culoare mov a acului

4. Apucând ușor pielea din jurul locului de injectare între degetul mare și degetul arătător ale mâinii libere, puteți face injectia mai ușor și în condiții mai confortabile.
5. Țineți stiloul în unghi drept (90°) față de locul de injectare. **Împingeți ferm capătul deschis al stiloului injector (pen) pe piele**, astfel încât apărătoarea de protecție a acului este împinsă complet în interiorul stiloului injector (pen). Se va vedea o ușoară presiune a pielii (vezi Diagrama 4). Stiloul injector (pen) poate fi activat doar dacă apărătoarea de protecție a acului este împinsă complet în interiorul stiloului injector (pen).

Diagrama 4

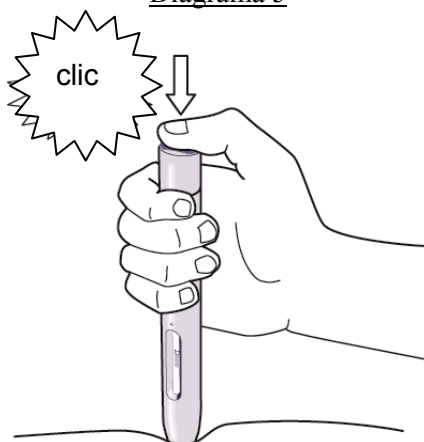


Apărătoarea de protecție a acului
dispare în interiorul stiloului injector (pen)

6. În timp ce apăsați ferm stiloul injector (pen) pe piele pentru a vă asigura că apărătoarea de protecție a acului este împinsă complet în interiorul stiloului injector (pen), **apăsați centrul butonului verde** de la partea superioară a stiloului injector (pen) cu degetul mare, pentru a începe injectarea (vezi Diagrama 5). Când apăsați centrul butonului veți auzi un clic. **Continuați să țineți stiloul apăsător ferm pe piele, până când auziți al doilea clic**, sau timp de 10 secunde după primul clic (oricare are loc mai întâi).

Notă: Dacă nu reușiți să inițiați injectia conform indicațiilor, apăsați stiloul injector (pen) mai ferm pe piele și apoi apăsați iar butonul verde.

Diagrama 5



7. Când auziți al doilea „clic” (sau, dacă nu auziți al doilea „clic”, după ce au trecut 10 secunde), injecția dumneavoastră este terminată (vezi Diagrama 6). Puteți ridica acum stiloul injector (pen) de pe piele (vezi Diagrama 7). La ridicarea stiloului injector (pen), apărătoarea de protecție de culoare mov a acului va ieși automat pentru a acoperi acul.

Diagrama 6

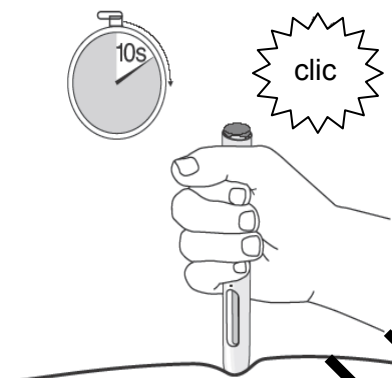
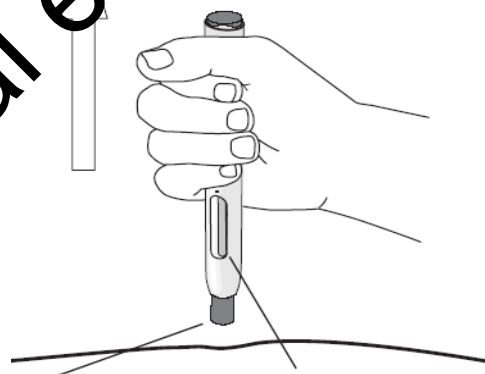


Diagrama 7

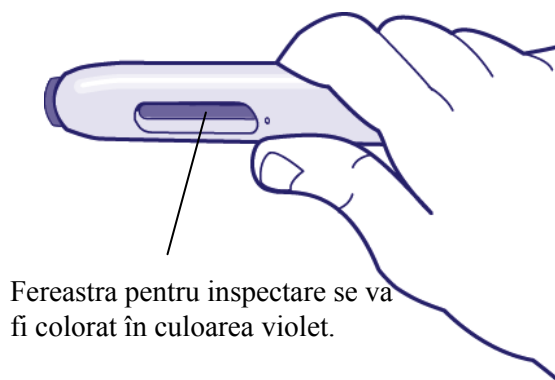


Apărătoarea de protecție
de culoare mov a acului
iese pentru a acoperi acul

Fereastra pentru inspectare
va deveni de culoare mov

8. Fereastra pentru inspectarea stiloului injector (pen) trebuie să fie acum complet mov, confirmând faptul că doza a fost injectată corect (vezi Diagrama 8). Dacă fereastra nu este complet mov, adresați-vă asistentei sau farmacistului pentru ajutor, deoarece este posibil ca stiloul să nu fi injectat complet soluția de LIFMIOR. Nu încercați să utilizați din nou stiloul injector (pen) și nu utilizați un alt stilou fără acordul asistentei dumneavoastră sau farmacistului.

Diagrama 8



9. Dacă observați o pată de sânge la locul injectării, trebuie să apăsați un tampon de vată sau un tifon pe locul injectării, timp de 10 secunde. Nu frecați locul injectării.

Pasul 4: Eliminarea stiloului injector (pen) MYCLIC folosit

- Stiloul injector (pen) este numai de unică folosință - nu trebuie reutilizat în nici un caz. Eliminați stiloul injector (pen) folosit așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul. Nu încercați să montați la loc capacul stiloului injector (pen).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă medicală sau un farmacist care cunosc LIFMIOR.

Prospect: Informații pentru utilizator

LIFMIOR 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, de uz pediatric Etanercept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime (pe ambele fețe) acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul de avertizare a pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înaintea și în timpul tratamentului cu LIFMIOR.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este LIFMIOR și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIFMIOR
3. Cum să utilizați LIFMIOR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LIFMIOR
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR (vezi verso)

1. Ce este LIFMIOR și pentru ce se utilizează

LIFMIOR este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. LIFMIOR acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

LIFMIOR este prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:

- Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
- Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia

- Psoriazis sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIFMIOR

Nu utilizați LIFMIOR

- dacă copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră este alergic la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale LIFMIOR (enumerate la pct. 6). În cazul în care copilul are reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețală sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de LIFMIOR și contactați-vă medicul imediat.
- dacă copilul are, sau prezintă riscul de a face, o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă copilul are o infecție de orice fel. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați LIFMIOR, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** În cazul în care copilul prezintă reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețală sau erupții pe piele, nu mai utilizați LIFMIOR și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă copilul face o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul copilului cu LIFMIOR.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă copilul are antecedente de infecții recurente, sau dacă suferă de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă copilul prezintă simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea copilului, în vederea depistării infecțiilor, după ce copilul a încetat să utilizeze LIFMIOR.
- **Tuberculoză:** Deoarece au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat LIFMIOR, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu LIFMIOR. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă copilul a avut vreodată tuberculoză sau dacă a fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are sau a avut vreodată hepatită B. Înainte ca copilul să înceapă tratamentul cu LIFMIOR, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu LIFMIOR poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea LIFMIOR.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul are hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu LIFMIOR în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care copilul prezintă semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu LIFMIOR.

- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă copilul are scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă LIFMIOR reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă copilul are antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece LIFMIOR trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a i se administra LIFMIOR, spuneți medicului dacă copilul are sau a avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau LIFMIOR pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit LIFMIOR sau alte medicamente care acționează în același fel ca și LIFMIOR au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat LIFMIOR au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă copilul dumneavoastră prezintă orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă copilul a fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu LIFMIOR. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuzul de alcool:** LIFMIOR nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră are antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** LIFMIOR nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferă de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul are diabet sau ia medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul dumneavoastră ar putea decide ca copilul să ia o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp ia LIFMIOR.

Copii și adolescenți

- **Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de utiliza LIFMIOR. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării LIFMIOR. Vă rugăm să discutați cu medicul copilului înainte ca acesta să primească vreun vaccin.
- **Boala inflamatorie intestinală (BII):** Au existat cazuri de BII la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică (JIA) tratați cu LIFMIOR. Spuneți medicului dacă copilul are crampe sau dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun.

LIFMIOR nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

LIFMIOR împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Copilul nu trebuie să utilizeze LIFMIOR cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

Sarcina și alăptarea

LIFMIOR trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat LIFMIOR în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat LIFMIOR în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase LIFMIOR în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea LIFMIOR în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează LIFMIOR nu trebuie să alăpteze, deoarece LIFMIOR trece în laptele matern la om.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca LIFMIOR să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați LIFMIOR

Utilizarea la copii și adolescenți

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul LIFMIOR este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Doza și frecvența de administrare corespunzătoare pentru copil sau adolescent depinde de greutatea sa corporală și de boală. Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Flaconul cu concentrația de 10 mg este destinat copiilor, prescris în doză de 10 mg sau mai mică. Fiecare flacon trebuie utilizat doar pentru o singură doză, la un singur pacient, iar orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg de LIFMIOR pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg LIFMIOR pe kg (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani, doza uzuală este de 0,8 mg de LIFMIOR pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă LIFMIOR nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Modul și calea de administrare

Administrarea LIFMIOR se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

LIFMIOR poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

Pulberea trebuie dizolvată înainte de utilizare. **Instrucțiuni detaliate asupra modului de preparare și injectare a LIFMIOR sunt furnizate la punctul 7, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injectiei cu LIFMIOR”.** Nu amestecați soluția de LIFMIOR cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal zilele din săptămână în care trebuie să fie utilizat LIFMIOR.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din LIFMIOR

Dacă ați utilizat mai mult LIFMIOR decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să injectați LIFMIOR

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în zilele obișnuite. Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu administrați copilului o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați LIFMIOR

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se manifestă copilului vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu îi mai administrați nicio cantitate de LIFMIOR. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. În cazul în care copilul are oricare dintre simptomele de mai sus, este posibil să aibă o reacție alergică la LIFMIOR, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, copilul ar putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe pielea sau încheieturile copilului
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înărăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor copilului
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutății corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dauna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutății corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau duceți copilul la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale LIFMIOR includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și tumefiere). Reacții la locul de injectare (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament). Unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat anterior.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă).

- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoidale (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reacția la hepatita B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LIFMIOR

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Utilizați acest medicament după data de expirare, înscrisă pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Înainte de prepararea soluției de LIFMIOR, LIFMIOR poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, LIFMIOR trebuie eliminat. Se recomandă să înregistrați data la care LIFMIOR este scos din frigider și data după care LIFMIOR trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider). Această nouă dată de expirare nu trebuie să depășească data de expirare menționată pe cutie.

După prepararea soluției de LIFMIOR se recomandă utilizarea imediată. Cu toate acestea, soluția poate fi utilizată până la 6 ore când este păstrată la temperaturi până la 25°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține LIFMIOR

Componenta activă a LIFMIOR este etanercept. Fiecare flacon de LIFMIOR 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă de uz pediatric conține 10 mg de etanercept. După reconstituire, soluția conține etanercept 10 mg/ml.

Celelalte componente sunt:

Pulbere: manitol (E421), zahăr și trometamol.

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Cum arată LIFMIOR și conținutul ambalajului

LIFMIOR 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă de uz pediatric este furnizat sub formă de pulbere albă și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru soluție injectabilă). Fiecare cutie conține 4 flacoane, 4 seringi preumplute cu apă pentru preparate injectabile, 4 ace, 4 adaptoare pentru flacon și 8 tampoane cu alcool medicinal.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Marea Britanie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARLEesti 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 31 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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu LIFMIOR

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

- a. **Introducere**
- b. **Pregătirea pentru injectare**
- c. **Pregătirea dozei de LIFMIOR pentru injectare**
- d. **Adăugarea solventului**
- e. **Extragerea soluției de LIFMIOR din flacon**
- f. **Atașarea acului la seringă**
- g. **Alegerea locului de injectare**
- h. **Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de LIFMIOR**
- i. **Eliminarea consumabilelor**

a. Introducere

Instrucțiunile de mai jos explică modul de preparare și injectare a LIFMIOR. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul copilului sau asistenta acestuia vă vor instrui asupra tehnicii de efectuare a injecției și asupra cantității de administrat copilului. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles modul de pregătire și administrare a injecției.

Această injecție nu trebuie amestecată în aceeași seringă sau flacon cu niciun alt medicament. Vezi pct. 5 pentru instrucțiuni privind păstrarea LIFMIOR.

b. Pregătirea pentru injectare

Spălați-vă bine pe mâini.

Alegeți o suprafață de lucru plană, curată și bine iluminată.

Tăvița de dozaj trebuie să conțină articolele prezentate mai jos. (În caz contrar, nu utilizați tăvița și întrebați farmacistul). Utilizați numai articolele specificate mai jos. **NU** utilizați nicio altă seringă.

1 Flacon cu LIFMIOR

1 Seringă preumplută conținând solvent limpede, incolor (apă pentru preparate injectabile)

1 Ac

1 Adaptor pentru flacon

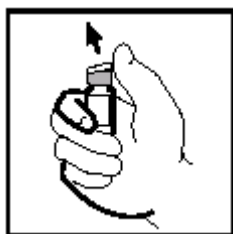
2 Tamponi cu alcool medicinal

- Verificați data de expirare înscrisă atât pe eticheta flaconului cât și pe eticheta seringii. Acestea nu trebuie utilizate după data înscrisă (luna și anul).

c. **Pregătirea dozei de LIFMIOR pentru injectare**

- Scoateți conținutul tăviței.
- Scoateți capacul din plastic al flaconului de LIFMIOR (vezi diagrama 1). **NU** îndepărtați dopul de culoare gri sau inelul din aluminiu din jurul părții de sus a flaconului.

Diagrama 1



- Utilizați un nou tampon cu alcool medicinal pentru a șterge dopul de culoare gri al flaconului de LIFMIOR. După ștergere, nu atingeți dopul cu mâna și nu permiteți ca acesta să atingă vreo suprafață.
- Puneți flaconul în poziție verticală pe o suprafață curată și plană.
- Înlăturați suportul de hârtie al ambalajului adaptorului pentru flacon.
- Menținându-l în ambalajul din plastic, plasați adaptorul în partea superioară a flaconului de LIFMIOR astfel încât vârful adaptorului pentru flacon să fie centrat cu cercul reliefat de pe partea superioară a dopului flaconului (vezi diagrama 2).
- Cu o mână, mențineți ferm flaconul pe suprafața plană. Cu cealaltă mână, împingeți **CU PUTERE DREPT ÎN JOS** pe ambalajul adaptorului până când simțiți că vârful adaptorului penetrează dopul flaconului și **AUZIȚI ȘI SIMȚIȚI CADRUL ADAPTORULUI AȘEZÂNDU-SE ÎN POZIȚIE** (vezi diagrama 3). **NU** apăsați adaptorul în unghi (vezi diagrama 4). Este important ca vârful adaptorului pentru flacon să penetreze complet dopul flaconului.

Diagrama 2

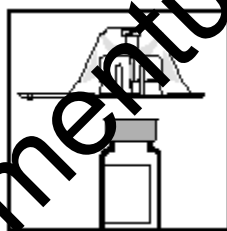
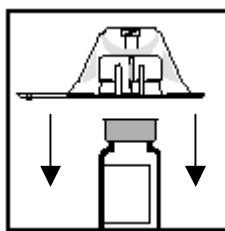
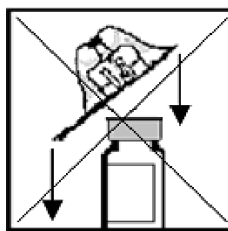


Diagrama 3



CORECT

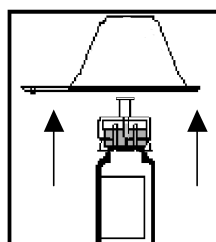
Diagrama 4



INCORECT

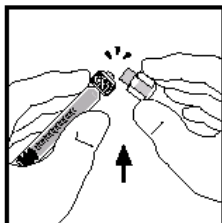
- Ținând flaconul cu o mână, înlăturați ambalajul din plastic de pe adaptorul pentru flacon (vezi diagrama 5).

Diagrama 5



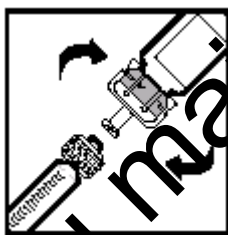
- Înlăturați capacul de protecție al seringii rupând capacul alb de-a lungul perforației. Pentru a face acest lucru țineți gulerul capacului alb cu o mână și, apucând capătul acestuia cu cealaltă mână, îndoiți-l în sus și în jos până când se rupe (vezi diagrama 6). **NU înlăturați gulerul alb care rămâne pe seringă.**

Diagrama 6



- Nu utilizați seringă dacă perforația dintre vârful și gulerul acesteia este deja ruptă. Repetați operațiunea cu o altă tăviță de dozare.
- Ținând corpul de sticlă al seringii (nu gulerul alb) într-o mână și adaptorul pentru flacon (nu flaconul) în cealaltă mână, conectați seringă la adaptorul pentru flacon introducând vârful în deschizătură și rotind în sens orar până când se fixează complet (vezi diagrama 7).

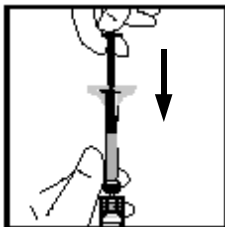
Diagrama 7



d. Adăugarea solventului

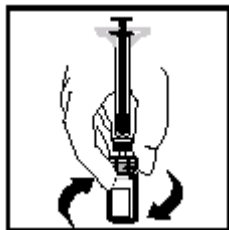
- Ținând flaconul pe suprafața plană, împingeți **FOARTE ÎNCET** pistonul până când tot solventul trece în flacon. Aceasta va ajuta la reducerea spumei (o multitudine de bule) (vezi diagrama 8).
- Odată ce solventul a fost adăugat la LIFMIOR, pistonul se poate mișca în sus singur. Aceasta se datorează presiunii aerului și nu reprezintă un motiv de îngrijorare.

Diagrama 8



- Cu seringă atașată, imprimați câteva ușoare mișcări circulare flaconului, pentru a dizolva pulberea (vezi diagrama 9). **NU scuturați flaconul.** Așteptați până când se dizolvă întreaga cantitate de pulbere (de obicei durează mai puțin de 10 minute). Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. **NU utilizați LIFMIOR** dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. Reluați operațiunea cu o altă tăviță de dozaj.

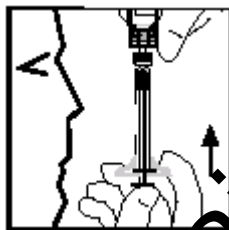
Diagrama 9



e. Extragerea soluției de LIFMIOR din flacon

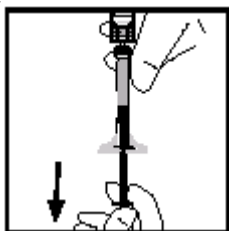
- Medicul sau asistenta acestuia trebuie să vă fi instruit asupra cantității adecvate de soluție care trebuie extrasă din flacon. Dacă nu ați fost instruit de către medic, vă rugăm să îl/să o contactați.
- Cu seringă încă atașată la flacon și la adaptorul flaconului, țineți flaconul cu susul în jos la nivelul ochilor. Împingeți pistonul până la capăt în seringă (vezi diagrama 10).

Diagrama 10



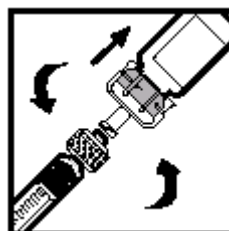
- Apoi, trageți încet de piston pentru a extrage lichidul în seringă (vezi diagrama 11). Extrageți numai acea cantitate de lichid pe care v-a indicat-o medicul copilului. După ce ați extras întreaga cantitate de LIFMIOR din flacon, este posibil să rămână o cantitate oarecare de aer în seringă. Nu trebuie să vă preocupe acest lucru pentru că veți înlătura aerul mai târziu.

Diagrama 11



- Ținând flaconul în sus, deșurubați seringă de la adaptorul flaconului rotind-o în sensul invers acelor de ceasornic (vezi diagrama 12).

Diagrama 12

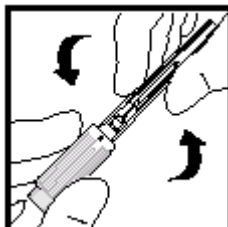


- Puneți seringă umplută pe suprafața curată, plană. Asigurați-vă că vârful nu atinge nimic. Aveți grijă să nu apăsați pe piston.

f. Atașarea acului la seringă

- Acul a fost pus într-un capac din plastic pentru a fi menținut steril.
- Pentru a deschide capacul din plastic, țineți cu o mână capătul scurt, larg. Puneți cealaltă mână pe porțiunea lungă a capacului.
- Pentru a rupe sigiliul, îndoiți capătul mai larg în sus și în jos până se rupe (vezi diagrama 13).

Diagrama 13



- După ruperea sigiliului, înlăturați capătul scurt, larg, al capacului din plastic.
- Acul va rămâne în partea lungă a capacului.
- Ținând cu o mână acul și capacul, luați seringă și introduceți vârful acului în deschizătura acului.
- Atașați seringă la ac rotind în sensul acelor de ceasornic până când se fixează complet (vezi diagrama 14).

Diagrama 14



- Îndepărtați capacul acului trăgându-l ferm de pe seringă și având grijă să nu atingeți acul și să nu permiteți acestuia să atingă nicio suprafață (vezi diagrama 15). Aveți grijă să nu îndoiți sau răsuciți capacul în timpul scoaterii, pentru a nu deteriora acul.

Diagrama 15



- Ținând seringă cu acul în sus, scoateți orice bulă de aer împingând încet pistonul până când aerul este eliminat (vezi diagrama 16).

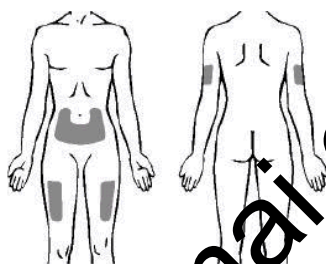
Diagrama 16



g. Alegerea locului de injectare

- Cele trei locuri de injectare recomandate pentru LIFMIOR includ: (1) partea din față a regiunii mijlocii a coapselor; (2) abdomenul, cu excepția unei regiuni de 5 cm în jurul ombilicului; și (3) partea exterioară a brațelor (vezi diagrama 17). Dacă vă injectați singur, nu trebuie să utilizați partea exterioară a brațelor.

Diagrama 17

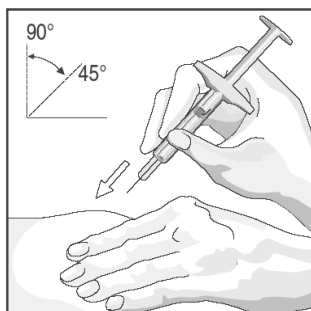


- La fiecare injecție trebuie folosit un loc de injectare diferit. Fiecare nouă injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. **NU** injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrice sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
- Dacă copilul are psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase („leziuni psoriazice ale pielii”).

h. Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de LIFMIOR

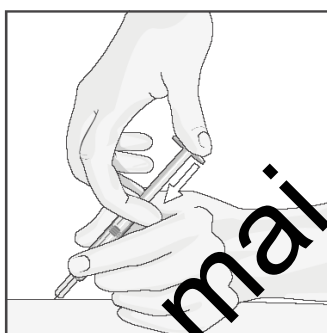
- Ștergeți locul în care urmează să fie injectat LIFMIOR cu un nou tampon cu alcool medicinal, printr-o mișcare circulară. **NU** atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.
- Când zona de piele dezinfectată s-a uscat, prindeți-o și țineți-o ferm cu o mână. Cu cealaltă mână țineți seringă ca pe un creion.
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, introduceți complet acul în piele, sub un unghi de 45° - 90° (vezi diagrama 18). Pe măsură ce veți căpăta experiență, veți găsi unghiul cel mai confortabil pentru copil. Fiți atent să nu introduceți acul sub piele prea lent sau cu o forță prea mare.

Diagrama 18



- Când acul este introdus complet în piele, dați drumul pielii. Cu mâna liberă, țineți seringă aproape de baza acesteia pentru a o stabiliza. Apoi împingeți pistonul pentru a injecta toată soluția într-un ritm **lent**, constant (vezi diagrama 19).

Diagrama 19



- După ce seringă s-a golit, scoateți acul din piele, având grijă să îl mențineți sub același unghi sub care a fost introdus.
- Apăsăți un tampon de vată pe locul injecției timp de 10 secunde. Poate apărea o sângerare ușoară. **Nu FRECAȚI** locul injecției. Aplicarea unui bandaj este opțională.

i. Eliminarea consumabilelor

- Seringa și acele trebuie **NICIODATĂ** refolosite. Eliminați acele și seringă așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul.

Dacă aveți îndoieli, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă medicală sau un farmacist care cunoaște LIMBIA.