

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

LIFMIOR 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme svarií čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného fúziou extracelulárnej ligandu viažúcej časti receptora-2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor a Fc fragmentu ľudského IgG1 (TNFR2/p75). Tento Fc fragment obsahuje väzbovú CH₂ a CH₃ oblasť, ale nie CH₁ oblasť IgG1. Etanercept sa skladá z 934 aminokyselín a má relatívnu molekulovú hmotnosť približne 150 kilodaltonov. Špecifická aktivita etanerceptu je $1,7 \times 10^6$ jednotiek/mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely. Rozpúšťadlo je číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

LIFMIOR v kombinácii s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie modifikujúce antireumatiká vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

LIFMIOR je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nevhodná.

LIFMIOR je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

LIFMIOR, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospelujúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospelujúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospelých od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.
LIFMIOR sa nesledoval u detí mladších ako 2 roky.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak bola odpoveď na predošlú ochorenie modifikujúcu antireumatickú liečbu neadekvátna. LIFMIOR preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalil progresiu poškodenia periférnych kĺbov meranú pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Liečba dospelých s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná má systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetla (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospelých od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu LIFMIORom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení LIFMIORom majú dostať Bezpečnostnú kartu pacienta.

LIFMIOR je dostupný v sile 10, 25 a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka je 25 mg LIFMIORu podávaná dvakrát týždenne. Alternatívne 50 mg podávaných jedenkrát týždenne sa ukázalo ako bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Odporúčaná dávka je 25 mg LIFMIORu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách.

Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvážiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi

Odporúčaná dávka je 25 mg LIFMIORu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne, v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba LIFMIORom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba LIFMIORom, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek

Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18-64 rokov.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonalí sa žiadne klinické skúšania špecifálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z patientskych registrácií naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti LIFMIOR nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)

Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba LIFMIORom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti LIFMIOR nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

LIFMIOR sa podáva subkutánnou injekciou. Pred použitím musí byť LIFMIOR prášok na roztok rekonštituovaný v 1 ml rozpúšťadla (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovanej injekčnej liekovky LIFMIORu sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu“.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba LIFMIORom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V záujme zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má v zdravotnej dokumentácii pacienta zrozumiteľne zaznamenať (alebo uviesť) názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby LIFMIORom, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas stanovený receptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním LIFMIORu boli hlásené závažné infekcie sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protizoi). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby LIFMIORom objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie LIFMIORu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby LIFMIORom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby LIFMIORom musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní).

Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do Bezpečnostnej karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba LIFMIORom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulózneho liečiva sa musí začať pred začatím liečby LIFMIORom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby LIFMIORom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby LIFMIORom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonisty vrátane LIFMIORu, bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale anti-HBsAg negatívni. Pred začatím liečby LIFMIORom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní LIFMIORu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie LIFMIORu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich LIFMIOR boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. LIFMIOR sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasná liečba LIFMIORu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným výskytom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného LIFMIORu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie LIFMIORu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súčasné podávanie abataceptu a LIFMIORu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním LIFMIORu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba LIFMIORom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch vrátane LIFMIORu existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdií so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou LIFMIORom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickej meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu LIFMIORom a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solidne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických štúdií zameraných na TNF-antagonisty bolo pozorovaných viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientami. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane LIFMIORu (začiatok liečby $\leq$ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory

U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane LIFMIORu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených LIFMIORom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických štúdií sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich LIFMIOR v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s LIFMIORom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených LIFMIORom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni. V tejto štúdií väčšina pacientov so psoriatickou artritídou liečených LIFMIORom bola schopná zvýšenej, účinnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu, ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali LIFMIOR. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotilátok

Liečenie LIFMIORom môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených LIFMIORom s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby LIFMIORom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť), mali by sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, LIFMIOR sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených LIFMIORom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri časť 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické štúdie

hodnotiace terapiu LIFMIORom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické štúdie s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní LIFMIORu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanej klinickej štúdii s 2-ročným trvaním v populácii dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia LIFMIORu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil LIFMIORu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily LIFMIORu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť LIFMIORu v kombinácii s inými ochoreniami modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie LIFMIORu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní LIFMIORu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich LIFMIOR, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Bol hlásený aj zriedkavý (< 0,1 %) nový prípad KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické štúdie hodnotiace používanie LIFMIORu v liečbe KZS boli pre nedejiny predčasne ukončené. Údaje z jednej z týchto štúdií, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených LIFMIORom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u 48 hospitalizovaných pacientov liečených LIFMIORom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu LIFMIOR nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených LIFMIORom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa LIFMIOR nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní LIFMIORu u pacientov, ktorí majú tiež stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním LIFMIORu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa LIFMIOR nepreukázal ako účinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených LIFMIORom ako v kontrolnej skupine. LIFMIOR sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby LIFMIORom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich LIFMIOR nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní

s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospelávajúci ešte pred začatím liečby LIFMIORom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Zápalové črevné ochorenie (inflammatory bowel disease, IBD) a uveitída u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA)

U pacientov s JIA liečených LIFMIORom boli hlásené prípady IBD a uveitídy (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených LIFMIORom a anakinrou bol pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným LIFMIORom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše bol v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií (7%) a neutropénie u pacientov liečených LIFMIORom a anakinrou než u pacientov liečených LIFMIORom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia LIFMIORu a anakinry nepreukázala vyšší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a LIFMIORu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal LIFMIOR bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinou liečenou samotným LIFMIORom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie pri podávaní LIFMIORu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4 týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky signifikantné farmakokinetické liekové interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby LIFMIORom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným

TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdií sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdií v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, parity, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdií sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. LIFMIOR sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným LIFMIORom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov potom, ako matka dostala poslednú dávku LIFMIORu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

Zistilo sa, že etanercept sa vylučuje do materského mlieka po podkožnom podaní. U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Pretože sa imunoglobulíny, tak ako mnohé lieky, môžu vylučovať do materského mlieka, musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečbu LIFMIORom počas dojčenia, berúc do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcia močového mechúra a kožné infekcie), alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U LIFMIORu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako LIFMIOR, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených LIFMIORom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití LIFMIORu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopenie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálna a periférna demyelinizačná ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití LIFMIORu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických štúdií u dospelých a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$	Frekvencia neznáma (nemôže sa stanoviť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriálnych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listeria
Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígny melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopenia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri časť 4.4), „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), ktoré sú spôsobené autoantikörpermi	Myeloiditída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy
Poruchy nervového systému				Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a transverzálna myelitída (pozri časť 4.4.), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
				a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichoidné reakcie	Toxická epidermálna nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Prí sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických štúdiách liečení LIFMIORom, bolo po dobu do približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických štúdiách podobné, aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou, liečených LIFMIORom. V klinických štúdiách v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených LIFMIORom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených LIFMIORom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómnej rakoviny kože.

V klinických štúdiách v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených LIFMIORom bolo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených LIFMIORom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej LIFMIORom sa nepodávala žiadna terapia a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Dodatočne sa u niektorých pacientov objavili znovu vyvolané reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcií v mieste podania aj v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 1,6 % pacientov liečených LIFMIORom objavili reakcie v mieste podania injekcie v porovnaní so 0,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie

V placebom kontrolovaných štúdiách sa nepozoroval nárast incidence závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečenými LIFMIORom až 48 mesiacov. K týmto patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne LIFMIORom, samostatne metotrexátom alebo LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom boli percentá výskytu závažných infekcií podobné vo všetkých liečebných skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou LIFMIORu a metotrexátu nemôže spájať zvýšené percento výskytu infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskytě infekcií medzi pacientmi liečenými LIFMIORom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných štúdiách v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených LIFMIORom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených štúdiách so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní LIFMIORu; k hláseným patogénom patrili baktérie a mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby LIFMIORom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kompenzované zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy. (pozri časť 4.4). Liečba LIFMIORom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s LIFMIORom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických štúdií bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR. Miera prispôbená expozícii bola 0,06 prípadov na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejšie hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych

případov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. U pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA ($\geq 1:40$) vyššie u pacientov liečených LIFMIORom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených LIFMIORom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených LIFMIORom a nijaký prípad pacienta užívajúceho placebo).

Pomer pacientov liečených LIFMIORom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie LIFMIORom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je sčítaný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom v klinickej prezentácii a biopsii.

Pancytopenia a aplastická anémia

Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopenie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc

V kontrolovaných klinických skúšaníach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavá). V kontrolovaných klinických skúšaníach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), pričom niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba anakinrou

V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu LIFMIOR plus anakinra, sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s LIFMIORom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1000/\text{mm}^3$). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulóza, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy

V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických štúdií etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických štúdií umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída

V kontrolovaných klinických skúšaníach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaníach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou

Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických štúdiách u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptické meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonalo infekciu v období, keď dostávali LIFMIOR počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1, otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali LIFMIOR 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (18 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických štúdiách juvenilnej idiopatickej artritídy.

V zdrojoch získaných po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zápalového črevného ochorenia a uveitídy u pacientov s JIA vrátane malého počtu prípadov naznačujúcich pozitívnu odozvu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi

V 48 týždňovej klinickej štúdii u 111 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Používanie

Počas klinických štúdií pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m² s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m² podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg LIFMIORu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti LIFMIORu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa

(TNF- α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sa taktiež nachádzajú v synovii a psoriatických plakoch u pacientov s psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov s psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od príčných väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monoméne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modifikovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteinázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných štúdií u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, jednej štúdie u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou

Účinnosť LIFMIORu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. Štúdia hodnotila 224 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg LIFMIORu alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tejto kontrolovanej štúdie boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených LIFMIORom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: LIFMIOR 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: LIFMIOR 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre LIFMIOR oproti placebo vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

Približne 15 % osôb, ktoré dostávali LIFMIOR, dosiahlo odpoved' ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi LIFMIOR sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. LIFMIOR bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník

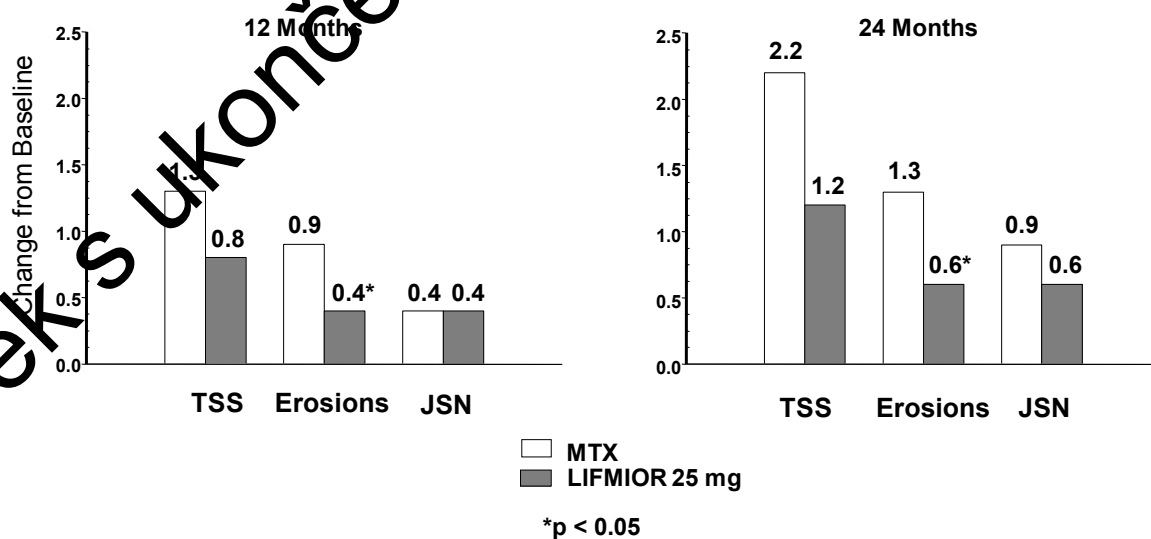
hodnotenia zdravia (Health Assessment Questionnaire, HAQ), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas štúdie vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených LIFMIORom v porovnaní s kontrolami, došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

Po prerušení liečby LIFMIORom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby LIFMIORom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď ako u pacientov, ktorí LIFMIOR užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných štúdiách sa u pacientov užívajúcich LIFMIOR bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť LIFMIORu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. LIFMIOR sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov štúdie a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov bolo pri podávaní LIFMIORu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich štúdiách a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba LIFMIORom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre ostrosti (CSO) a v jeho zložkách, v erozívnom skóre a v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (SZMP). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka LIFMIORu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. LIFMIOR 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v erozívnom skóre, a to ako po 12 tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a LIFMIORom neboli rozdiely v CSO a SZMP štatisticky signifikantné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie LIFMIORu a metotrexátu U pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným LIFMIORom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, priemerná dávka 20 mg) alebo kombináciou LIFMIORu a metotrexátu, pričom ich

aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (v priemere 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochorením modifikujúcim antireumatikum (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako po 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou LIFMIORom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie LIFMIORu, metotrexátu a LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n=228)	LIFMIOR (n=223)	LIFMIOR + Metotrexát (n=231)
Odpovede ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,9 % ^{†,φ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
DAS			
Východzie skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre po 52 týždňoch ^b	3,0	3,0	2,5 ^{†,φ}
Remisia ^c	14 %	18 %	27 % ^{†,φ}
HAQ			
Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,0	1,1	0,8 ^{†,φ}

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdiu boli považovaní na neodpovedajúcich na liečbu

b: Hodnoty DAS sú priemery

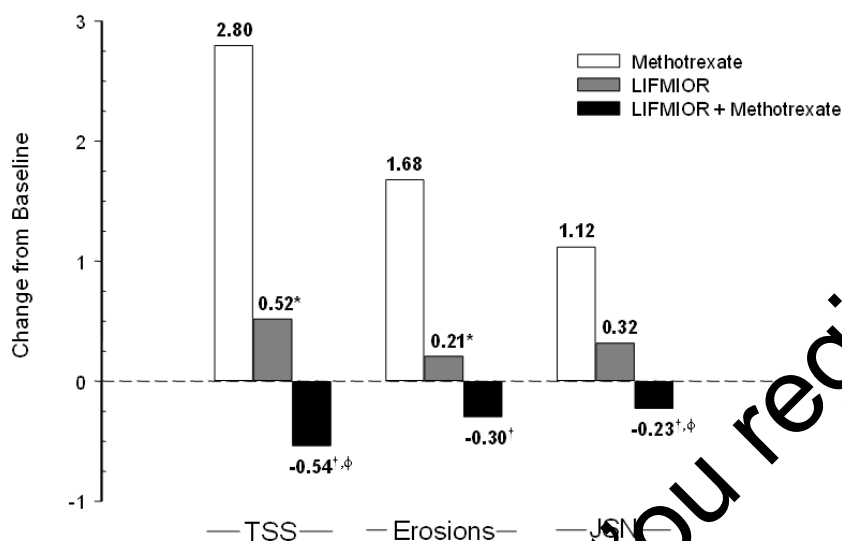
c: Remisia je definovaná ako DAS < 1,6

p-hodnoty párových porovnávaní: [†]= $p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti metotrexátu

a $\phi = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti LIFMIORu.

V skupine liečenej LIFMIORom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie LIFMIORu, metotrexátu a LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnaní: * = $p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu oproti metotrexátu, [†] = $p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = $p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti LIFMIORu

Signifikantne lepšie výsledky LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou LIFMIORom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, signifikantné výhody monoterapie LIFMIORom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou, bolo percento pacientov bez progresie (zmena TSS $\leq 0,05$) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným LIFMIORom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62-%, 50-%, respektíve 36-%; $p < 0,05$). Rozdiel medzi samotným LIFMIORom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný ($p < 0,05$). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdiu bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg LIFMIORu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdiu 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg LIFMIORu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg LIFMIORu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov LIFMIORu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou

Účinnosť LIFMIORu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 205 pacientov s psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem:

(1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (neprítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) spondylitis-like ankylóza. Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere. Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metotrexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg LIFMIORu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídou v placebom kontrolovanej štúdii		
	Percento pacientov	
	Placebo	LIFMIOR ^a
Odpoveď psoriatickej artritídy	n = 104	n = 101
ACR 20		
Mesiac 3	15	56 ^b
Mesiac 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mesiac 3	4	38 ^b
Mesiac 6	3	37 ^b
ACR 70		
Mesiac 3	0	11 ^b
Mesiac 6	1	9 ^c
PsARC		
Mesiac 3	31	72 ^b
Mesiac 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c. dvakrát týždenne
b: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. placebo
c: $p < 0,01$, LIFMIOR vs. Placebo

Medzi pacientmi so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali LIFMIOR bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. LIFMIOR bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia ($p < 0,001$) a odpoveď bola podobná so súčasnou metotrexátovou terapiou a bez nej. Kvalita života u pacientov so psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov s psoriatickou artritídou liečených LIFMIORom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

V štúdii psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS (Total Sharp Score) v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu boli považovaní za pacientov s progresiou, bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS $\leq 0,5$) v 12. mesiaci vyšší v skupine LIFMIORu v porovnaní so skupinou placeba (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinok LIFMIORu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov bolo pozorované u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

Priemerná (SE) ročná zmena celkového sharp skóre z východiskového stavu

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

SE = standard error.

a. p = 0,0001.

Liečba LIFMIORom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej fázy a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti LIFMIORu u pacientov s artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde a so psoriatickou artritídou mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.

U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim je jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou

Účinnosť LIFMIORu pri ankylozujúcej spondylitíde bola hodnotená v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie LIFMIORu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 201 bolo liečených LIFMIORom. Najväčšia z týchto štúdií (n=277) zahŕňala pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥ 30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosť a VAS skóre ≥ 30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívaní v stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylózou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg LIFMIORu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo dvakrát týždenne počas 6 mesiacov boli podávané u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol ≥ 20 % zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (ASAS) (zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a zápal) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá s 50-% alebo 70-% zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe LIFMIORom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po zahájení liečby.

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanej štúdii		
	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo	LIFMIOR
	N = 139	N = 138
ASAS 20		
Týždne 2	22	46 ^a
Mesiace 3	27	60 ^a
Mesiace 6	23	58 ^a
ASAS 50		
Týždne 2	7	24 ^a
Mesiace 3	13	45 ^a
Mesiace 6	10	42 ^a
ASAS 70		
Týždne 2	2	12 ^b
Mesiace 3	7	29 ^b
Mesiace 6	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. placebo		
b: $p = 0,002$, LIFMIOR vs. Placebo		

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi LIFMIOR bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez nej odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších štúdiách s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne versus LIFMIOR 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Účinnosť LIFMIORu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nesplnili modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby používali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali LIFMIOR v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali LIFMIOR v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas týždňov 12 a 104 sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MRI.

V porovnaní s placebom viedla liečba LIFMIORom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASAS a BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdii nr-AxSpa: Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

Klinické odpovede v 12. týždni dvojitého zaslepenia	Placebo N = 106 až 109*	LIFMIOR N = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS čiastočnej remisie	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Niektorí pacienti neposkytli kompletne údaje pre každý cieľový ukazovateľ

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$ medzi LIFMIORom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MRI. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených LIFMIORom ($n = 95$) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom ($n = 102$) ($p < 0,001$). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MRI, bola pri SIJ 4,64 ($n = 153$) a 1,40 ($n = 154$) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri LIFMIORe preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali LIFMIOR, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Dospelí pacienti so psoriázou s plakmi

LIFMIOR sa odporúča na liečbu u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhal“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby alebo ak sa liečba jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť LIFMIORu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách. LIFMIORu s inými systémovými terapiami nehodnotila. Namiesto toho bola bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu hodnotená v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečenej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75-% zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg LIFMIORu ($n=75$) alebo placebo ($n=55$) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaradovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10.

LIFMIOR sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby dostávali pacienti placebo alebo jednu z troch uvedených dávok LIFMIORu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou LIFMIORom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečených skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zarad'ovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg LIFMIORu alebo placebo, dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti LIFMIOR 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 50 mg LIFMIORu alebo placebo, jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze 50 mg LIFMIOR jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej LIFMIORom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24. týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej LIFMIORom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdií 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou splakmi v štúdiách 2, 3 a 4

Odpoveď (%)	-----Štúdia 2-----					-----Štúdia 3-----			-----Štúdia 4-----		
	Placebo n = 166 týždeň 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 týždeň 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 týždeň 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2x za týždeň n = 162 týždeň 12	2x za týždeň n = 162 týždeň 24 ^a	2x za týždeň n = 164 týždeň 12	2x za týždeň n = 164 týždeň 24 ^a		2x za týždeň n = 196 týždeň 12	2x za týždeň n = 196 týždeň 12		1x za týždeň n = 96 týždeň 12	1x za týždeň n = 90 týždeň 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	49*	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať LIFMIOR 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov trpiacich na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali LIFMIOR boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejme v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia, počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24, zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk ($PASI \geq 150$ % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nebola pozorovaná opätovná

erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby LIFMIORom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdií 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdií 4 mala skupina liečená LIFMIORom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa LIFMIOR podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou príslušných trvajúcich štúdií.

Analýza klinických údajov neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti LIFMIORu

Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavili sa korelácie medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických štúdiách trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2,0 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 4,8 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých štúdiách (až do 3,5 roka), časom vzrastalo, podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdií, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu ($< 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivých dávkach) LIFMIORu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe LIFMIORom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 -% zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie

a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako $\geq 30\%$ zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe LIFMIORom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo ($p = 0,007$). Od začiatku časti 2 bol priemerný čas vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich LIFMIOR a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na LIFMIORe, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní LIFMIORu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nevyšli.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie LIFMIORom ($n=103$), kombinácie LIFMIOR plus metotrexát ($n=294$), alebo monoterapie metotrexátom ($n=197$) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 30 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených LIFMIORom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby LIFMIORom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby LIFMIORom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov prerušenia alebo zníženia odporúčanej dávky LIFMIOR po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Účinnosť LIFMIORu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 21 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3 , vrátane $\geq 10\%$ z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali LIFMIOR 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na LIFMIOR ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. Týždni

	LIFMIOR 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "čistý" alebo "takmer čistý", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)
Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)		
a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom		

Po 12 týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti LIFMIOR 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na LIFMIOR. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržiavané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé bezpečnosti s LIFMIORom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detekovať ELISA-reaktívne degradované produkty rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky LIFMIORu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod krivkou (AUC) bola $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli $C_{\max}$ 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,3 mg/l vs 1,4 mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l pre LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne (n=21) vs LIFMIOR 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdií s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pre LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala

u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika LIFMIORu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klirensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia

Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klirensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

V štúdiu použitia LIFMIORu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával LIFMIOR v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klirens (zvýšený klirens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 mcg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s LIFMIORom sa nepreukázala žiadna dávka limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je LIFMIOR považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity LIFMIORu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

LIFMIOR nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myši a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenózne dávke 1000 mg/kg. LIFMIOR nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch aplikovala dávka

(15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

manitol (E421)

sacharóza

trometamol

Rozpúšťadlo

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpustený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.

LIFMIOR sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. LIFMIOR sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Injekčná liekovka z číreho skla (4 ml, sklo I. typu) s gumovou zátkou, hliníkovým uzáverom a plastovým krytom flip-off. LIFMIOR sa dodáva s naplnenou injekčnou striekačkou, ktorá obsahuje vodu na injekciu. Injekčné striekačky sú zo skla typu I. Vonkajší obal obsahuje 4, 8 alebo 24 injekčných liekoviek LIFMIORu, 4, 8 alebo 24 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom, 4, 8 alebo 24 ihlích, 4, 8 alebo 24 adaptérov injekčnej liekovky a 8, 16 alebo 48 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

LIFMIOR sa pred použitím rekonštituuje pomocou 1 ml vody na injekciu a podáva sa podkožnou injekciou. LIFMIOR neobsahuje žiadne antibakteriálne konzervačné látky, a preto sa má roztok pripravený s vodou na injekciu podať čo najskôr, maximálne do 6 hodín po rekonštitúcii. Roztok musí byť číry a bezfarebný až bledozltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo častíc. V injekčnej liekovke môže ostať trochu bielej peny - čo je normálne. Ak sa v injekčnej liekovke do 10 minút

nerozpustí všetok prášok, LIFMIOR sa nemá použiť. V tomto prípade, začnite znova s novou liekovkou.

Podrobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovanej injekčnej liekovky LIFMIORu sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: {DD. mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

LIFMIOR 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
LIFMIOR 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného fúziou extracelulárnej ligandu viažúcej časti receptora-2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor (TNFR2/p75) a Fc fragmentu ľudského IgG1 (TNFR2/p75). Tento Fc fragment obsahuje väzbovú CH₂ a CH₃ oblasť, ale nie CH₁ oblasť IgG1. Etanercept sa skladá z 934 aminokyselín a má relatívnu molekulovú hmotnosť približne 150 kilodaltonov. Špecifická aktivita etanerceptu je 1,7 x 10⁶ jednotiek/mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číry a bezfarebný až hľedožltý alebo bledohnedý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

LIFMIOR v kombinácii s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie-modifikujúce anti-reumatiká, vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

LIFMIOR je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nevhodná.

LIFMIOR je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

LIFMIOR, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospelievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospelievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospelievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

LIFMIOR sa nesledoval u detí mladších ako 2 roky.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak bola odpoveď na predoslu ochorenie modifikujúcu antireumatickú liečbu nedostatočná. LIFMIOR preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Liečba dospelých s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo photoréu a UV-A svetlom (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospelievajúcich od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu LIFMIORom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení LIFMIORom majú dostať Bezpečnostnú kartu pacienta.

LIFMIOR je dostupný v sile 10, 25 a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka je 25 mg LIFMIORu podávaná dvakrát týždenne. Alternatívne 50 mg podávaných jedenkrát týždenne sa ukázalo ako bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Odporúčaná dávka je 25 mg LIFMIORu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách.

Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvážiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi

Odporúčaná dávka je 25 mg LIFMIORu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne, v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba LIFMIORom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď im po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba LIFMIORom, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek

Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18-64 rokov.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov je dávkovanie LIFMIORu založené na telesnej hmotnosti. Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg majú dostať presne vypočítanú dávku v mg/kg použijúc balenia s práškom a rozpúšťadlom na injekčný roztok alebo balenia s práškom na injekčný roztok (pozri tiež nižšie dávkovanie pre osobitné skupiny pacientov). Pacienti s hmotnosťou 62,5 kg alebo vyššou môžu dostať fixnú dávku formou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera.

Juvenilná idiopatická artritída

Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonal sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z patientskych registrov naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti LIFMIOR nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)

Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba LIFMIORom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti LIFMIOR nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

LIFMIOR sa podáva subkutánnou injekciou (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu“.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba LIFMIORom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V záujme zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má z zdravotnej dokumentácie pacienta zrozumiteľne zaznamenať (alebo uviesť) názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby LIFMIORom, pričom treba brať do úvahy, že priemerný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním LIFMIORu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protizoi). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcií u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby LIFMIORom objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie LIFMIORu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby LIFMIORom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonálnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby LIFMIORom sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do Bezpečnostnej karty pacienta. Predpisujúci lekári

majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba LIFMIORom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulózneho liečby sa musí začať pred začatím liečby LIFMIORom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby LIFMIORom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby LIFMIORom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávajú TNF-antagonisty vrátane LIFMIORu, bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňajú reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale anti-HBsAg negatívni. Pred začatím liečby LIFMIORom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní LIFMIORu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie LIFMIORu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich LIFMIOR boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. LIFMIOR sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasná liečba LIFMIORu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného LIFMIORu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie LIFMIORu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách bolo súčasné podávanie abataceptu a LIFMIORu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich účinkov. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje latex (suchú prírodnú gumu), ktorý môže zapríčiniť reakcie precitlivlosti pri zaobchádzaní alebo pri podaní LIFMIORu osobám so známou alebo možnou precitlivosťou na latex.

Alergické reakcie súvisiace s podávaním LIFMIORu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba LIFMIORom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch vrátane LIFMIORu existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdiu so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou LIFMIORom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivosti pokles hladín imunoglobulínov alebo zmenu v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickkej meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu LIFMIORom a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solidne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy maligných ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických štúdií zameraných na TNF-antagonisty sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solidných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane LIFMIORu (začiatok liečby < 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory

U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane LIFMIORu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených LIFMIORom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických štúdií sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov dostávajúcich LIFMIOR v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s LIFMIORom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených LIFMIORom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni. V tejto štúdií väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich LIFMIOR bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali LIFMIOR. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotílátok

Liečba LIFMIORom môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protílátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených LIFMIORom s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby LIFMIORom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť) majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, LIFMIOR sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených LIFMIORom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie. Hoci sa nevykonali žiadne klinické štúdie hodnotiace terapiu LIFMIORom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické štúdie s inými TNF- α antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní LIFMIORu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanej klinickej štúdii s 2 ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia LIFMIORu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil LIFMIORu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily LIFMIORu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. Súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť LIFMIORu v kombinácii s inými ochoreniami modifikujúcimi antireumatikami (DMARDs) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie LIFMIORu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní LIFMIORu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich LIFMIOR, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické štúdie hodnotiace používanie LIFMIORu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jednej z týchto štúdií, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených LIFMIORom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

V fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u 48 hospitalizovaných pacientov liečených LIFMIORom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu LIFMIOR nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených LIFMIORom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa LIFMIOR nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní LIFMIORu u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním LIFMIORu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa LIFMIOR ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov

liečených LIFMIORom ako v kontrolnej skupine. LIFMIOR sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby LIFMIORom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich LIFMIOR nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvlášť sa pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby LIFMIORom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Zápalové črevné ochorenie (inflammatory bowel disease, IBD) a uveitída u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA)

U pacientov s JIA liečených LIFMIORom boli hlásené prípady IBD a uveitídy (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených LIFMIORom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným LIFMIORom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše sa v dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdii u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených LIFMIORom a anakinrou než u pacientov liečených LIFMIORom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia LIFMIORu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a LIFMIORu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal LIFMIOR bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným LIFMIORom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne interakcie pri podávaní LIFMIORu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4, týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby LIFMIORom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. LIFMIOR sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným LIFMIORom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov potom, ako matka dostala poslednú dávku LIFMIORu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

Zistilo sa, že etanercept sa vylučuje do materského mlieka po podkožnom podaní. U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Pretože sa imunoglobulíny, tak ako mnohé lieky, môžu vylučovať do materského mlieka, musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečbu LIFMIORom počas dojčenia, berúc do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nedokutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U LIFMIORu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako LIFMIOR, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a

nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených LIFMIORom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrožujúce infekcie a sepsu. Pri použití LIFMIORu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopenie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálne a periférne demyelinizačné ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití LIFMIORu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických štúdií u dospelých a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10000$	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitíd y, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykótických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriálnych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listeria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Benígne melanómové karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígne melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopenia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotilátok *	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/ anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozití dy
Poruchy nervového systému				Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a transverzálna		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
				myelitída (pozri časť 4.4.), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršeného výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna a nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podkožia	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických štúdiách liečení LIFMIORom bolo po dobu približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických štúdiách podobné aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou liečených LIFMIORom. V klinickej štúdii v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených LIFMIORom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených LIFMIORom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických štúdiách v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených LIFMIORom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených LIFMIORom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej LIFMIORom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených LIFMIORom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrožujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených LIFMIORom až 48 mesiacov. K týmto patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne LIFMIORom, samostatne metotrexátom alebo LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom bol výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou LIFMIORu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými LIFMIORom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných štúdiách v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených LIFMIORom zahrňovali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených štúdiách so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní LIFMIORu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby LIFMIORom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy. (pozri časť 4.4). Liečba LIFMIORom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s LIFMIORom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických štúdií bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR. Miera prispôbená expozícii bola 0,06 prípadov na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejšie hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu všetkých prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. Spomedzi pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA ($\geq 1:40$) vyššie u pacientov liečených LIFMIORom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených LIFMIORom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených LIFMIORom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených LIFMIORom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie LIFMIORom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-likesyndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopenia a aplastická anémia

Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopenie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc

V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou

V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu LIFMIOR plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s LIFMIORom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1000/\text{mm}^3$). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečenné enzýmy

V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických štúdií etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením

pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických štúdií umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída

V kontrolovaných klinických skúšaní s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou

Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu podobné, ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a tie zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických štúdiách u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptické meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí s juvenilnou idiopatickou artritídou prekonal infekciu v období, keď dostávali LIFMIOR počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1 – otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali LIFMIOR 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (3 %, 1,0 prípadu na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických štúdiách juvenilnej idiopatickej artritídy.

V zdrojoch získaných po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zápalového črevného ochorenia a uveitídy u pacientov s JIA vrátane malého počtu prípadov naznačujúcich pozitívnu odozvu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi

V 48 týždňovej klinickej štúdii u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré boli pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m² s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m² podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg LIFMIORu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti LIFMIORu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) (TNF- α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov s psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov s psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepoškodennej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotrimery, ktorých biologická aktivita závisí od priečných väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monomérne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF-sprostredkovej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteínázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť obsahuje údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných štúdií u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, jednej štúdie u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou

Účinnosť LIFMIORu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg LIFMIORu alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tejto kontrolovanej štúdie boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených LIFMIORom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: LIFMIOR 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: LIFMIOR 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre LIFMIOR oproti placebo vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

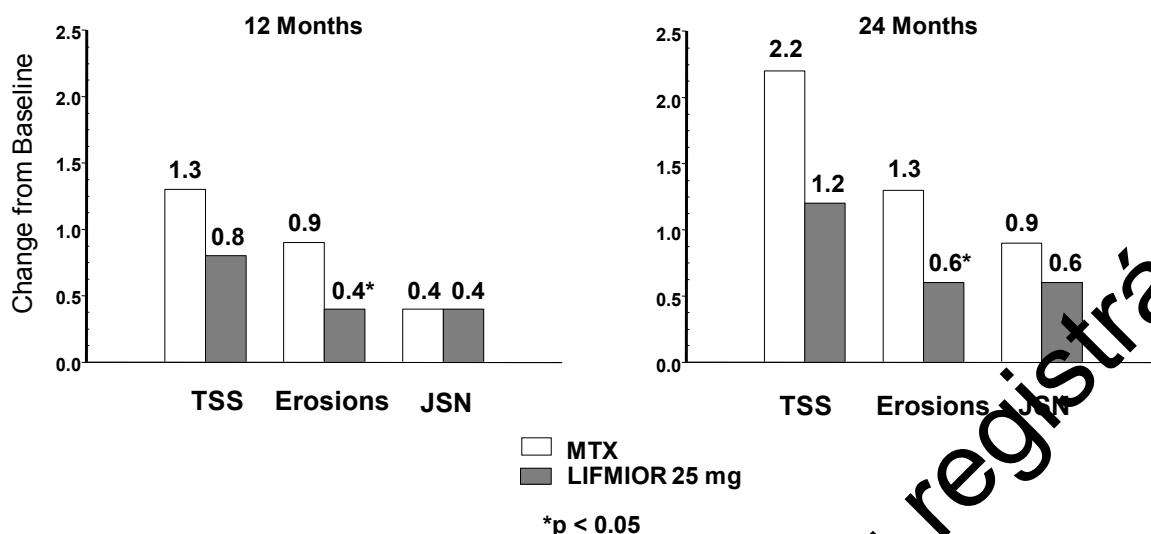
Približne 15 % osôb, ktoré dostávali LIFMIOR dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi LIFMIOR sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. LIFMIOR bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazníkové hodnotenia zdravia (Health Assessment Questionnaire (HAQ), ktorý zahŕňa invaliditu, vitálnu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas štúdie vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených LIFMIORom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ).

Po prerušení liečby LIFMIORom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby LIFMIORom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď, ako u pacientov, ktorí LIFMIOR užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných štúdiách sa u pacientov užívajúcich LIFMIOR bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť LIFMIORu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. LIFMIOR sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa, po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov štúdie a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov bolo pri podávaní LIFMIORu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich štúdiách a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba LIFMIORom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre oštrosti (CSO) a v jeho zložkách, v erozívnom skóre a v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (SZMP). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka LIFMIORu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. LIFMIOR 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v erozívnom skóre, a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a LIFMIORom neboli rozdiely v CSO a SZMP štatisticky významné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie LIFMIORu a metotrexátu u Pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným LIFMIORom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, priemerná dávka 20 mg) alebo kombináciou LIFMIORu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (v priemere 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochorením modifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70 ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou LIFMIORom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie LIFMIORu, metotrexátu a LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n=228)	LIFMIOR (n=223)	LIFMIOR + Metotrexát (n=231)
Odpovede ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
DAS			
Východzie skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre po 52 týždňoch ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisia ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,0	1,1	0,8 ^{†,φ}

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdií, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.

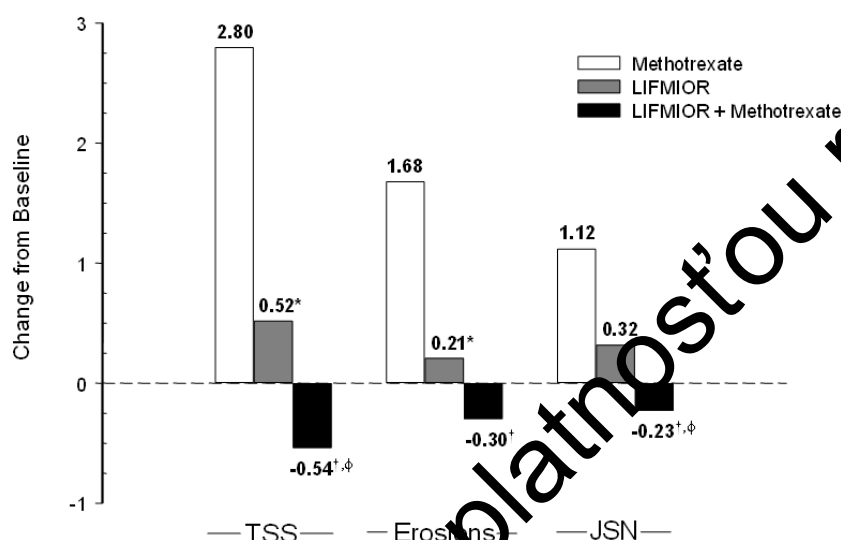
b: Hodnoty DAS sú priemery

c: Remisia je definovaná ako $DAS < 1,6$

p-hodnoty párových porovnávaní: $^{\dagger} = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti metotrexátu a $\phi = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti LIFMIORu.

V skupine liečenej LIFMIORom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie LIFMIORu, metotrexátu a LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: $*$ = $p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu oproti metotrexátu, $^{\dagger} = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti metotrexátu a $\phi = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti LIFMIORu

Signifikantne lepšie výsledky LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou LIFMIORom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Podobne, signifikantné výhody monoterapie LIFMIORom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou bolo percento pacientov bez progresie (zmena CSO $\leq 0,05$) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným LIFMIORom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; $p < 0,05$). Rozdiel medzi samotným LIFMIORom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný ($p < 0,05$). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdiu bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg LIFMIORu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdiu 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg LIFMIORu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg LIFMIORu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti

a účinnosti dvoch liečebných režimov LIFMIORu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou

Účinnosť LIFMIORu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej s nasledujúcich foriem: (1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (neprítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) spondylitis-like ankylóza. Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere. Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metorexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg LIFMIORu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpovede ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

**Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídou
v placebom kontrolovanej štúdii**

Odpoveď psoriatickej artritídy	Percento pacientov	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Mesiac 3	15	59 ^b
Mesiac 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mesiac 3	4	38 ^b
Mesiac 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mesiac 3	0	11 ^b
Mesiac 6	1	9 ^c
PsARC		
Mesiac 3	31	72 ^b
Mesiac 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c. dvakrát týždenne

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

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

Medzi pacientmi so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali LIFMIOR bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. LIFMIOR bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia ($p < 0,001$) a odpoveď bola podobná so súčasnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov so psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov so psoriatickou artritídou liečených LIFMIORom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

V štúdií psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS (Total Sharp Score) v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu boli považovaní za pacientov s progresiou bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS $\leq 0,5$) v 12. mesiaci vyšší v skupine LIFMIORu v porovnaní so skupinou placebo (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinok LIFMIORu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov sa pozorovalo u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

Priemerná (SE) ročná zmena celkového sharp skóre z východiskového stavu		
Čas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mesiac	1,00 (0,29)	-0,03 (0,05) ^a

SE = standard error.

a. $p = 0,0001$.

Liečba LIFMIORom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej štúdie a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti LIFMIORu u pacientov s artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitídy a so psoriatickou artritídou mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.

U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou

Účinnosť LIFMIORu pri ankylozujúcej spondylitíde sa hodnotila v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie LIFMIORu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených LIFMIORom. Najväčšia z týchto štúdií (n=277) zahŕňala pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥ 30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosti a VAS skóre ≥ 30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívaní pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylózou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg LIFMIORu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo dvakrát týždenne počas 6 mesiacov boli podávané u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol ≥ 20 % zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (ASAS) (zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a BASI) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá 50 % alebo 70 % zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe LIFMIORom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po začatí liečby.

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanej štúdii		
	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo	LIFMIOR
	N = 139	N = 138
ASAS 20		
Týždne 2	22	46 ^a
Mesiace 3	27	60 ^a
Mesiace 6	23	58 ^a
ASAS 50		
Týždne 2	7	24 ^a
Mesiace 3	13	45 ^a
Mesiace 6	10	42 ^a
ASAS 70		
Týždne 2	2	12 ^b
Mesiace 3	7	29 ^b
Mesiace 6	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. placebo		
b: $p = 0,002$, LIFMIOR vs. placebo		

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi LIFMIOR bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez nej odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších štúdiách s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne versus LIFMIOR 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Účinnosť LIFMIORu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nespĺňali modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby nezabíjali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali LIFMIOR v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali LIFMIOR v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas týždňov 12 a 104 sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MRI.

V porovnaní s placebom viedla liečba LIFMIORom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASAS a BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdii nr-AxSpa: Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

Dvojito zaslepené klinické odpovede v 12. Týždni	Placebo N = 106 až 109*	LIFMIOR N = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS čiastočnej remisie	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Niektorí pacienti neposkytli kompletne údaje pre každý cieľový ukazovateľ

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$ medzi LIFMIORom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MRI. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených LIFMIORom ($n = 95$) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom ($n = 102$) ($p < 0,001$). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MRI, bola pri SIJ 4,64 ($n = 153$) a 1,40 ($n = 154$) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri LIFMIORe preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali LIFMIOR, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržalo. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Dospelí pacienti s psoriázou s plakmi

LIFMIOR sa odporúča na liečbu u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhal“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby alebo ak sa liečba jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť LIFMIORu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách LIFMIORu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho bola bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu hodnotená v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov z každej liečebnej skupiny, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75-% zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg LIFMIORu ($n=75$) alebo placebo ($n=55$) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaradovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10.

LIFMIOR sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti

dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok LIFMIORu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou LIFMIORom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečených skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaradovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg LIFMIORu alebo placebo dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti LIFMIOR 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg LIFMIORu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej LIFMIORom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej LIFMIORom PASI 75 v porovnaní s 2 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdií 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štádiu 2, 3 a 4											
Odpoveď (%)	-----Štúdia 2-----					-----Štúdia 3-----			-----Štúdia 4-----		
	Placebo n = 166 týždeň 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 týždeň 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 týždeň 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2x za týždeň	2x za týždeň	2x za týždeň	2x za týždeň		1x za týždeň	1x za týždeň			
		n = 162 týždeň 12	n = 162 týždeň 24 ^a	n = 164 týždeň 12	n = 164 týždeň 24 ^a		n = 196 týždeň 12	n = 196 týždeň 12		n = 96 týždeň 12	n = 90 týždeň 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 , čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať LIFMIOR 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

Všetci pacienti trpiaci na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali LIFMIOR boli signifikantne odpovede v porovnaní s placebom zrejme v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50-% zlepšenie PASI v týždni 24 zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk ($\text{PASI} \geq 150$ % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nepozorovala sa opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby LIFMIORom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdií 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdií 4 mala skupina liečená LIFMIORom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa LIFMIOR podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza klinických údajov neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti LIFMIORu

Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických štúdiách trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2,0 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 4,8 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých štúdiách (až do 3,5 roka), časom vzrastalo, podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdií, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 2 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu ($<0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivých dávkach) LIFMIORu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe LIFMIORom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 % zhoršenie

v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe LIFMIORom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo ($p = 0,007$). Od začiatku časti 2 bol priemerný čas vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich LIFMIOR a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na LIFMIORe, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní LIFMIORu do 10 rokov veku. Miere závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie LIFMIORom ($n=103$), kombinácie LIFMIOR plus metotrexát ($n=294$), alebo monoterapie metotrexátom ($n=197$) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených LIFMIORom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby LIFMIORom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby LIFMIORom. Navyše sa neuskutočnila štúdia na zhodnotenie účinkov prerušenia alebo zníženia odporúčanej dávky LIFMIORu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Účinnosť LIFMIORu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3 , vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali LIFMIOR 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na LIFMIOR ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. Týždni

	LIFMIOR 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA „čistý“ alebo „takmer čistý“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)

a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12. týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti LIFMIOR 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na LIFMIOR. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržiavané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé bezpečnosti s LIFMIORom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detekovať ELISA-reaktívne degradované produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky LIFMIORu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod krivkou (AUC) bola $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli $C_{\max}$ 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l pre LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne (n=21) vs LIFMIOR 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdií s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pre LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala

u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika LIFMIORu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia

Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

V štúdiu použitia LIFMIORu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával LIFMIOR v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 mcg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s LIFMIORom sa nepreukázala žiadna dávka limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je LIFMIOR považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity LIFMIORu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

LIFMIOR nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myši a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenózne dávke 1000 mg/kg. LIFMIOR nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch subkutánne

aplikovala dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC, než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
chlorid sodný
hydrochlorid L-arginínu
monobázický dihydrát sulfátu sodného
dibázický dihydrát sulfátu sodného
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

LIFMIOR sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. LIFMIOR sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka z číreho skla (sklo I. typu) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s gumeným krytom ihly a plastovým piestom. Vonkajší obal obsahuje 4, 8 alebo 24 naplnených injekčných striekačiek LIFMIORu a 4, 8 alebo 24 alkoholových tampónov. Kryt ihly obsahuje suchý prírodný kaučuk (latex) (pozri časť 4.4). Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka z číreho skla (sklo I. typu) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s gumeným krytom ihly a plastovým piestom. Vonkajší obal obsahuje 2, 4 alebo 12 naplnených injekčných striekačiek LIFMIORu a 2, 4 alebo 12 alkoholových tampónov. Kryt ihly obsahuje suchý prírodný kaučuk (latex) (pozri časť 4.4). Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním injekcie sa má umožniť, aby naplnená jednorazová injekčná striekačka LIFMIORu dosiahla izbovú teplotu (približne 15-30 min). Počas tohto obdobia dosahovania izbovej teploty sa kryt ihly nemá odstrániť. Roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé priesvitné alebo biele bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: {DD. mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

LIFMIOR 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme svarií čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného fúziou extracelulárnej ligandu viažúcej časti receptora-2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor a Fc fragmentu ľudského IgG1 (TNFR2/p75). Tento Fc fragment obsahuje väzbovú CH₂ a CH₃ oblasť, ale nie CH₁ oblasť IgG1. Etanercept sa skladá z 934 aminokyselín a má relatívnu molekulovú hmotnosť približne 150 kilodaltonov. Špecifická aktivita etanerceptu je $1,7 \times 10^6$ jednotiek/mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

LIFMIOR v kombinácii s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie-modifikujúce antireumatiká vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

LIFMIOR je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nevhodná.

LIFMIOR je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

LIFMIOR, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospelujúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospelujúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospelých od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

LIFMIOR sa nesledoval u detí mladších ako 2 roky.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak je odpoveď na predchádzajúcu ochorenie modifikujúcu antireumatickú liečbu nedostatočná. LIFMIOR preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Liečba dospelých so závažnou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nemajú dostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetlom (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospelých od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu LIFMIORom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení LIFMIORom majú dostať Bezpečnostnú kartu pacienta.

LIFMIOR naplnené pero je dostupné v sile 50 mg. Ostatné formy LIFMIORu sú dostupné v sile 10, 25 a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka je 25 mg LIFMIORu podávaná dvakrát týždenne. Alternatívne 50 mg podávaných jedenkrát týždenne sa ukázalo ako bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Odporúčaná dávka je 25 mg LIFMIORu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách.

Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvážiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi

Odporúčaná dávka je 25 mg LIFMIORu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne, v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba LIFMIORom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba LIFMIORom, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek

Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18-64 rokov.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov je dávkovanie LIFMIORu kalibrované na telesnej hmotnosti. Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg majú dostať presne vypočítanú dávku v mg/kg používajúc balenia s práškom a rozpúšťadlom na injekčný roztok alebo balenia s práškom na injekčný roztok (pozri tiež nižšie dávkovanie pre osobitné skupiny pacientov). Pacienti s hmotnosťou 62,5 kg alebo vyššou môžu dostať fixnú dávku formou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera.

Juvenilná idiopatická artritída

Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednotlivej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonalí sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z patientskych registrov naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný, ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti LIFMIOR nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)

Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba LIFMIORom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti LIFMIOR nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

LIFMIOR sa podáva subkutánnou injekciou (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu formou MYCLIC naplneného pera“.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba LIFMIORom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V záujme zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má v zdravotnej dokumentácii pacienta zrozumiteľne zaznamenať (alebo uviesť) názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby LIFMIORom, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním LIFMIORu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protizoi). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby LIFMIORom objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie LIFMIORu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby LIFMIORom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby LIFMIORom sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do Bezpečnostnej karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba LIFMIORom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulózne liečby sa musí začať pred začatím liečby LIFMIORom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby LIFMIORom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby LIFMIORom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonisty vrátane LIFMIORu bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale anti-HBsAg negatívni. Pred začatím liečby LIFMIORom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní LIFMIORu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekedy aj po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie LIFMIORu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich LIFMIOR boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. LIFMIOR sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasná liečba LIFMIORu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného LIFMIORu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie LIFMIORu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súčasné podávanie abataceptu a LIFMIORu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním LIFMIORu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba LIFMIORom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Kryt ihla naplneného pera obsahuje latex (suchú prírodnú gumu), ktorý môže zapríčiniť reakcie z precitlivitosti pri zaobchádzaní alebo pri podaní LIFMIORu osobám so známou alebo možnou precitlivosťou na latex.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch vrátane LIFMIORu existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdií so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou LIFMIORom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivitosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickkej meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu

varicella majú dočasne prerušiť liečbu LIFMIORom a má sa u nich zväžiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solidne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy maligných ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických štúdií zameraných na TNF-antagonisty bolo pozorovaných viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientami. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatickej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solidných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane LIFMIORu (začiatok liečby ≤ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory

U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane LIFMIORu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených LIFMIORom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických štúdií sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich LIFMIOR v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s LIFMIORom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených LIFMIORom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni. V tejto štúdií väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich LIFMIOR bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali LIFMIOR. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotílátok

Liečenie LIFMIORom môže mať za následok tvorbu autoimúnných protílátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených LIFMIORom s

anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby LIFMIORom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť) majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, LIFMIOR sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených LIFMIORom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej neuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické štúdie hodnotiace terapiu LIFMIORom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické štúdie s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní LIFMIORu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanej klinickej štúdii s 2 ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia LIFMIORu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil LIFMIORu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily LIFMIORu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť LIFMIORu v kombinácii s inými ochoreniami modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie LIFMIORu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne srdciálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní LIFMIORu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich LIFMIOR, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické štúdie hodnotiace používanie LIFMIORu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jednej z týchto štúdií, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených LIFMIORom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u 48 hospitalizovaných pacientov liečených LIFMIORom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu LIFMIOR nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených LIFMIORom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa LIFMIOR nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní LIFMIORu u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním LIFMIORu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa LIFMIOR ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených LIFMIORom ako v kontrolnej skupine. LIFMIOR sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby LIFMIORom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich LIFMIOR nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospelávajúci ešte pred začatím liečby LIFMIORom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Zápalové črevné ochorenie (inflammatory bowel disease, IBD) a uveitída u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA)

U pacientov s JIA liečených LIFMIORom boli hlásené prípady IBD a uveitídy (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených LIFMIORom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným LIFMIORom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše sa v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených LIFMIORom a anakinrou než u pacientov liečených LIFMIORom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia LIFMIORu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasne podávanie abataceptu a LIFMIORu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich účinkov. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba s sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal LIFMIOR bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným LIFMIORom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne interakcie pri podávaní LIFMIORu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4 týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky signifikantné farmakokinetické interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zväžiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby LIFMIORom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,72 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, parity, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. LIFMIOR sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným LIFMIORom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie prvých vakcín dojčatám 16 týždňov potom, ako matka dostala poslednú dávku LIFMIORu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

Zistilo sa, že etanercept sa vylučuje do materského mlieka po podkožnom podaní. U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Pretože sa imunoglobulíny, tak ako mnohé lieky, môžu vylučovať do materského mlieka, musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečbu LIFMIORom počas dojčenia, berúc do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Predklinické údaje o pre- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U LIFMIORu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako LIFMIOR, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených LIFMIORom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití LIFMIORu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopénie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálne a periférne demyelinizačné ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití LIFMIORu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických štúdií u dospelých a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10000$	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitíd y, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnych infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriál-nych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listeria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígný melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopénia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotilátok *	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/ anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozití dy
Poruchy nervového systému				Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
				zrakového nervu a transverzálna myelitída (pozri časť 4.4.), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho- Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane pľuvného alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna a nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických štúdiách liečení LIFMIORom bolo po dobu približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii.

Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických štúdiách podobné, aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou, liečených LIFMIORom. V klinickej štúdii v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených LIFMIORom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených LIFMIORom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických štúdiách v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených LIFMIORom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených LIFMIORom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej LIFMIORom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najsilnejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených LIFMIORom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách nebol pozorovaný nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených LIFMIORom až 48 mesiacov. K týmto závažným infekciám patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriálna bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane.

V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne LIFMIORom, samostatne metotrexátom alebo LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom bol výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou LIFMIORu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými LIFMIORom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných štúdiách v trvaní do 24 týždňov.

Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených LIFMIORom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú

fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených štúdiách so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní LIFMIORu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby LIFMIORom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy (pozri časť 4.4). Liečba LIFMIORom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s LIFMIORom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických štúdií bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR. Miera prispôbená expozícii bola 0,06 prípadov na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejšie hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásených fatálnych následkov bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. U pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA ($\geq 1:40$) vyššie u pacientov liečených LIFMIORom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených LIFMIORom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených LIFMIORom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených LIFMIORom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie LIFMIORom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopenia a aplastická anémia

Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopenie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc

V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov užívajúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou

V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu LIFMIOR plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s LIFMIORom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1000 \text{ mm}^3$). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy

V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických štúdií etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických štúdií umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída

V kontrolovaných klinických skúšaní s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou

Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických štúdiách u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptické meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonal infekciu v období, keď dostávali LIFMIOR počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1, otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali LIFMIOR 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípadu na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických štúdiách juvenilnej idiopatickej artritídy.

V zoznamoch získaných po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zápalového črevného ochorenia a u pacientov s JIA vrátane malého počtu prípadov naznačujúcich pozitívnu odozvu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi

V 48 týždňovej klinickej štúdii u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré boli pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m² s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m² podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg LIFMIORu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti LIFMIORu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov s psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov s psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotrimery, ktorých biologická aktivita závisí od priečných väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monomérne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF-sprostredkovej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteínázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných štúdií u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, jednej štúdie u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou

Účinnosť LIFMIORu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg LIFMIORu alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tejto kontrolovanej štúdie boli vyjadrené v percentuálnom

zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených LIFMIORom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: LIFMIOR 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: LIFMIOR 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre LIFMIOR oproti placebo vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

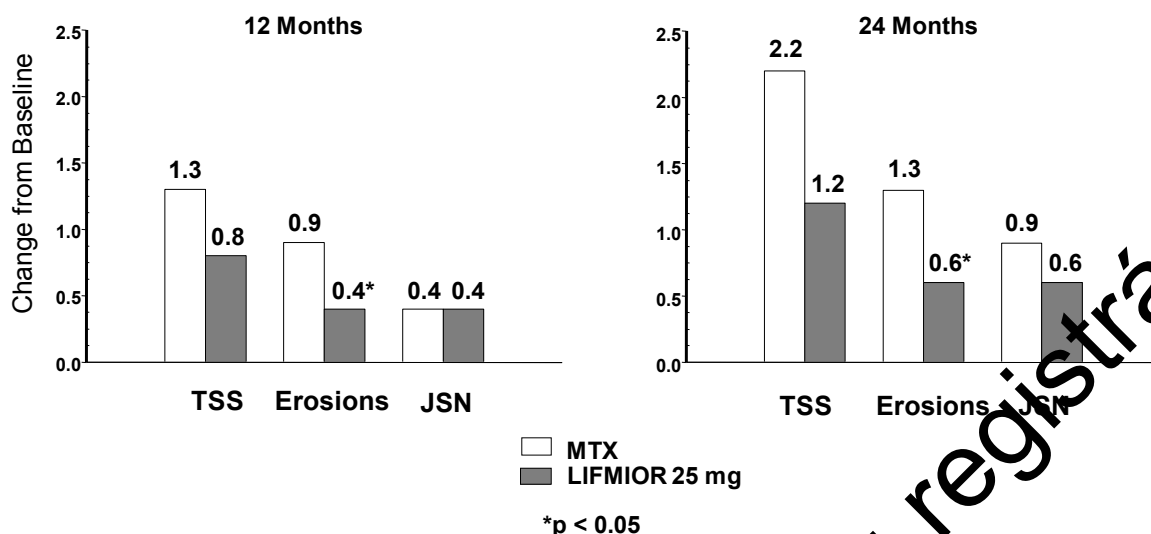
Približne 15 % osôb, ktoré dostávali LIFMIOR dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi LIFMIOR sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzajú na prechode medzi placebom a 25 mg. LIFMIOR bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (Health Assessment Questionnaire (HAQ)), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas štúdie vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených LIFMIORom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

Po prerušení liečby LIFMIORom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby LIFMIORom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď ako u pacientov, ktorí LIFMIOR užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenzívnych štúdiách sa u pacientov užívajúcich LIFMIOR bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť LIFMIORu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárny a koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvania), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. LIFMIOR sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov štúdie a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov bolo pri podávaní LIFMIORu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich štúdiách a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba LIFMIORom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre erózie (CSO) a v jeho zložkách, v erozívnom skóre a v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (SZMP). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka LIFMIORu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. LIFMIOR 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v erozívnom skóre a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a LIFMIORom neboli rozdiely v CSO a SZMP štatisticky signifikantné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie LIFMIORu a metotrexátu u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným LIFMIORom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, priemerná dávka 20 mg) alebo kombináciou LIFMIORu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (v priemere 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochorením modifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia výskytu DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou LIFMIORom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie LIFMIORu, metotrexátu a LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n=228)	LIFMIOR (n=223)	LIFMIOR + Metotrexát (n=231)
Odpovede ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
DAS			
Východzie skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre po 52 týždňoch ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisia ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,0	1,1	0,8 ^{†,φ}

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdií, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.

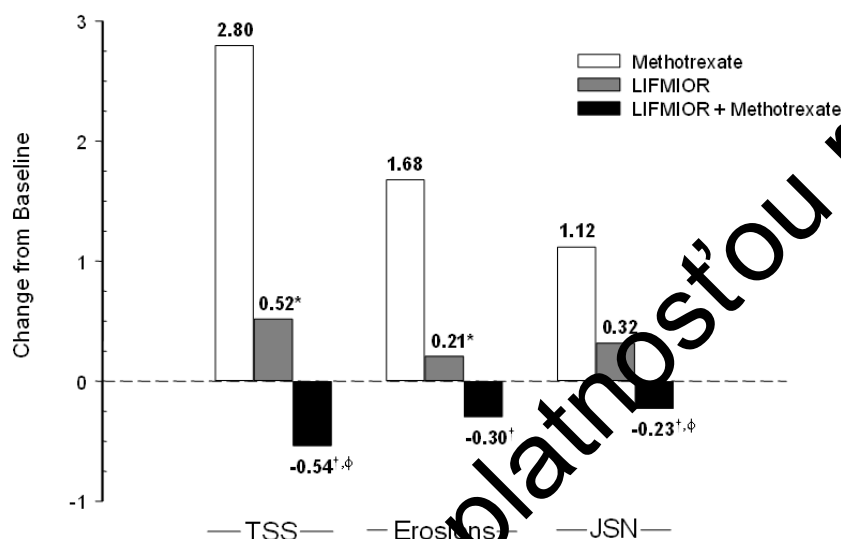
b: Hodnoty DAS sú priemery

c: Remisia je definovaná ako $DAS < 1,6$

p-hodnoty párových porovnaní: $^{\dagger} = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti metotrexátu a $\phi = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti LIFMIORu.

V skupine liečenej LIFMIORom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie LIFMIORu, metotrexátu a LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnaní: $*$ = $p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu oproti metotrexátu, $^{\dagger} = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti metotrexátu a $\phi = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti LIFMIORu

Signifikantne lepšie výsledky LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou LIFMIORom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Podobne, signifikantné výhody monoterapie LIFMIORom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou bolo percento pacientov bez progresie (zmena CSO $\leq 0,05$) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným LIFMIORom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; $p < 0,05$). Rozdiel medzi samotným LIFMIORom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný ($p < 0,05$). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdiu bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg LIFMIORu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdiu 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg LIFMIORu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg LIFMIORu dvakrát týždenne. Profil

bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov LIFMIORu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami. Jednu 50 mg/ml injekciu LIFMIORu možno považovať za bioekvivalentnú dvom súčasne podávaným 25 mg/ml injekciám.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou

Účinnosť LIFMIORu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem: (1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (neprítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) spondylitis-like ankylóza. Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere. Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (86 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metorexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg LIFMIORu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

**Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídou
v placebom kontrolovanej štúdii**

Odpoveď psoriatickej artritídy	Percento pacientov	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Mesiac 3	15	59 ^b
Mesiac 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mesiac 3	4	38 ^b
Mesiac 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mesiac 3	0	11 ^b
Mesiac 6	1	9 ^c
PsARC		
Mesiac 3	31	72 ^b
Mesiac 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c. dvakrát týždenne

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

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

Medzi pacientmi so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali LIFMIOR bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. LIFMIOR bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia ($p < 0,001$) a odpoveď bola podobná so súčasnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov so psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov so psoriatickou artritídou liečených LIFMIORom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

V štúdií psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS (Total Sharp Score) v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu boli považovaní za pacientov s progresiou, bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS $\leq 0,5$) v 12. mesiaci vyšší v skupine LIFMIORu v porovnaní so skupinou placebo (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinok LIFMIORu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov bolo pozorované u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

Priemerná (SE) ročná zmena celkového sharp skóre z východiskového stavu		
Čas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mesiac	1,00 (0,29)	-0,03 (0,05) ^a

SE = standard error.

a. $p = 0,0001$.

Liečba LIFMIORom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej štúdie a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti LIFMIORu u pacientov s artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde a so psoriatickou artritídou mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.

U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou

Účinnosť LIFMIORu pri ankylozujúcej spondylitíde bola hodnotená v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie LIFMIORu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených LIFMIORom. Najväčšia z týchto štúdií (n=277) zahŕňala pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥ 30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosť a VAS skóre ≥ 30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívaní pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylózou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg LIFMIORu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo dvakrát týždenne počas 6 mesiacov boli podávané u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol $\geq 20\%$ zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (ASAS) (zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a BASI) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá 50-% alebo 70-% zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe LIFMIORom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po začatí liečby.

Odpovede pacientov s Ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanej štúdii		
	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo	LIFMIOR
	N = 139	N = 138
ASAS 20		
Týždne 2	22	46 ^a
Mesiace 3	27	60 ^a
Mesiace 6	23	58 ^a
ASAS 50		
Týždne 2	7	24 ^a
Mesiace 3	13	45 ^a
Mesiace 6	10	42 ^a
ASAS 70		
Týždne 2	2	12 ^b
Mesiace 3	7	29 ^b
Mesiace 6	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. placebo		

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi LIFMIOR bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších štúdiách s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne versus LIFMIOR 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Účinnosť LIFMIORu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nesplnili modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby nezískali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali LIFMIOR v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali LIFMIOR v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas týždňov 12 a 104 sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MRI.

V porovnaní s placebom viedla liečba LIFMIORom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASASa BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdii nr-AxSpa: Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

Dvojito zaslepené klinické odpovede v 12. Týždni	Placebo N = 106 až 109*	LIFMIOR N = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS čiastočnej remisie	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Niektorí pacienti neposkytli kompletne údaje pre každý cieľový ukazovateľ

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$ medzi LIFMIORom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MRI. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených LIFMIORom ($n = 95$) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom ($n = 102$) ($p < 0,001$). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MRI, bola pri SIJ 4,64 ($n = 153$) a 1,40 ($n = 154$) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri LIFMIORe preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali LIFMIOR, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Dospelí pacienti s psoriázou s plakmi

LIFMIOR sa odporúča na liečbu u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhal“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby alebo ak sa liečba jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť LIFMIORu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách LIFMIORu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho sa bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu hodnotila v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov z každej liečebnej skupiny, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75 % zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg LIFMIORu ($n=75$) alebo placebo ($n=55$) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaradovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10.

LIFMIOR sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti

dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok LIFMIORu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou LIFMIORom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečených skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaradovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg LIFMIORu alebo placebo, dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti LIFMIOR 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg LIFMIORu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej LIFMIORom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej LIFMIORom PASI 75 v porovnaní s 3 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

Odpoveď (%)	-----Štúdia 2-----					-----Štúdia 3-----			-----Štúdia 4-----		
	Placebo n = 166 týždeň 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 195 týždeň 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 týždeň 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg 1x za	50 mg 1x za
		2x za týždeň n = 162 týždeň 12	2x za týždeň n = 162 týždeň 24 ^a	2x za týždeň n = 164 týždeň 12	2x za týždeň n = 164 týždeň 24 ^a		2x za týždeň n = 196 týždeň 12	2x za týždeň n = 196 týždeň 12		50 mg 1x za týždeň n = 96 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 90 týždeň 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	46*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať LIFMIOR 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

Všetci pacienti trpiaci na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali LIFMIOR boli signifikantne odpovede v porovnaní s placebom zrejme v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia, počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50-% zlepšenie PASI v týždni 24, zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk ($\text{PASI} \geq 150$ -% referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nepozorovala sa opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby LIFMIORom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdií 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdií 4 mala skupina liečená LIFMIORom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa LIFMIOR podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza klinických údajov neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti LIFMIORu

Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických štúdiách trvajúcich až po dobu 12 mesiacov, bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 4,8 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých štúdiách (až do 3,5 roka), časom vzrastalo, podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia, ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdií, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 2 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu ($<0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivých dávkach) LIFMIORu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe LIFMIORom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 -% zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 -% zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 -% zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných

kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe LIFMIORom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo ($p=0,007$). Od začiatku časti 2 bol priemerný čas vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich LIFMIOR a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na LIFMIORe, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní LIFMIORu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie LIFMIORom ($n=103$), kombinácie LIFMIOR plus metotrexát ($n=294$), alebo monoterapie metotrexátom ($n=197$) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených LIFMIORom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby LIFMIORom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby LIFMIORom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov prerušenia alebo zníženia odporúčanej dávky LIFMIORu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Účinnosť LIFMIORu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3 , vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali LIFMIOR 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na LIFMIOR ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. Týždni

	LIFMIOR 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "čistý" alebo "takmer čistý", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)
Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)		
a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom		

Po 12. týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti LIFMIOR 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na LIFMIOR. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržiavané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé bezpečnosti s LIFMIORom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detekovať ELISA-reaktívne degradčné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky LIFMIORu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod krivkou (AUC) bola $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli $C_{\max}$ 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l pre LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne (n=21) vs LIFMIOR 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdií s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pre LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala

u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika LIFMIORu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia

Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

V štúdiu použitia LIFMIORu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával LIFMIOR v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že čím staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 mcg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s LIFMIORom sa nepreukázala žiadna dávka limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je LIFMIOR považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity LIFMIORu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

LIFMIOR nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myši a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenózne dávke 1000 mg/kg. LIFMIOR nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch subkutánne

aplikovala dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
chlorid sodný
hydrochlorid L-arginínu
monobázický dihydrát fosfátu sodného
dibázický dihydrát fosfátu sodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

LIFMIOR sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. LIFMIOR sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

Naplnené perá uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Naplnené pero (MYCLIC) obsahuje naplnenú injekčnú striekačku LIFMIORu. Injekčná striekačka vo vnútri pera je z číreho skla (sklo I. typu) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s kalibrom 27 s gumeným krytom ihly a plastovým miestom. Kryt ihly obsahuje suchý prírodný kaučuk (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Vonkajší obal obsahuje 2, 4 alebo 12 naplnených pier LIFMIORu s 2, 4 alebo 12 alkoholovými tampónmi. Na ňi nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Pred podaním injekcie sa má umožniť, aby jednorazové naplnené pero LIFMIORu dosiahlo izbovú teplotu (približne 15-30 min). Počas tohto obdobia dosahovania izbovej teploty sa kryt ihly nemá odstrániť. Pohľadom cez priehľadné kontrolné okienko má byť roztok číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé priesvitné alebo biele bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu pomocou MYCLIC naplneného pera“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: {DD. mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

LIFMIOR 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg etanerceptu. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 10 mg/ml etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného fúziou extracelulárnej ligandu viažúcej časti receptora-2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor (TNFR2/p75) a Fc fragmentu ľudského IgG1 (TNFR2/p75). Tento Fc fragment obsahuje väzbovú CH₂ a CH₃ oblasť, ale nie CH₁ oblasť IgG1. Etanercept sa skladá z 934 aminokyselín a má relatívnu molekulovú hmotnosť približne 150 kilodaltonov. Špecifická aktivita etanerceptu je $1,7 \times 10^6$ jednotiek/mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely. Rozpúšťadlo je číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospelých od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospelých od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy sporejnej s entezitídou u dospelých od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

LIFMIOR sa nesledoval u detí mladších ako 2 roky.

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospelých od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu LIFMIORom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe

juvenilnej idiopatickej artritídy alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení LIFMIORom majú dostať Bezpečnostnú kartu pacienta.

Dávkovanie

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek

Nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

10 mg balenie je určené pre pediatrických pacientov, ktorým sa predpisuje dávka 10 mg alebo menej. Každá injekčná liekovka LIFMIORu 10 mg sa má použiť na jednorazové podanie pre jedného pacienta a zvyšok injekčnej liekovky sa má znehodnotiť.

Juvenilná idiopatická artritída

Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

Nevykonalí sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z patientskych registrov naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti LIFMIOR nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)

Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba LIFMIORom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti LIFMIOR nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

LIFMIOR sa podáva subkutánnou injekciou. Pred použitím musí byť LIFMIOR prášok na roztok rekonštituovaný v 1 ml rozpúšťadla (pozri časť 6.6).

Podobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovanej injekčnej liekovky LIFMIORu sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu“.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba LIFMIORom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V záujme zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má v zdravotnej dokumentácii pacienta zrozumiteľne zaznamenať (alebo uviesť) názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby LIFMIORom, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním LIFMIORu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozor). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby LIFMIORom objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie LIFMIORu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby LIFMIORom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby LIFMIORom musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do Bezpečnostnej karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunitne kompromitovaní.

Liečba LIFMIORom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulóznej liečby sa musí začať pred začatím liečby LIFMIORom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby LIFMIORom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby LIFMIORom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chrápanie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonisty vrátane LIFMIORu, bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale anti-HBsAg negatívni. Pred začatím liečby LIFMIORom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní LIFMIORu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po

ukončení léčby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie LIFMIORu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich LIFMIOR boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. LIFMIOR sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasná podávanie LIFMIORu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného LIFMIORu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie LIFMIORu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súčasné podávanie abataceptu a LIFMIORu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech, takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním LIFMIORu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akýkoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba LIFMIORom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch vrátane LIFMIORu existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdii so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou LIFMIORom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácie T-lymfocytových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickú meningitídu, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu LIFMIORom a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solidné a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických štúdií zameraných na TNF-antagonisty sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solidných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane LIFMIORu (začiatok liečby $\leq$ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory

U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane LIFMIORu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených LIFMIORom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických štúdií sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich LIFMIOR v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s LIFMIORom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených LIFMIORom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni. V tejto štúdií väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich LIFMIOR bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali LIFMIOR. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotilátok

Liečba LIFMIORom môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených LIFMIORom s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby LIFMIORom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť) majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, LIFMIOR sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených LIFMIORom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillain-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické štúdie hodnotiace terapiu LIFMIORom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické štúdie s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní LIFMIORu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanej klinickej štúdií s 2 ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia LIFMIORu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil LIFMIORu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily LIFMIORu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé

štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť LIFMIORu v kombinácii s inými ochoreniami modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie LIFMIORu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní LIFMIORu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich LIFMIOR, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1%) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické štúdie hodnotiace používanie LIFMIORu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jednej z týchto štúdií, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených LIFMIORom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu u 48 hospitalizovaných pacientov liečených LIFMIORom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu LIFMIOR nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených LIFMIORom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa LIFMIOR nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní LIFMIORu u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanej štúdiu, v ktorej bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním LIFMIORu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa LIFMIOR ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených LIFMIORom ako v kontrolnej skupine. LIFMIOR sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby LIFMIORom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúcej redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich LIFMIOR nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby LIFMIORom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Zápalové črevné ochorenie (inflammatory bowel disease, IBD) a uveitída u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA)

U pacientov s JIA liečených LIFMIORom boli hlásené prípady IBD a uveitídy (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených LIFMIORom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným LIFMIORom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše bol v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených LIFMIORom a anakinrou než u pacientov liečených LIFMIORom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia LIFMIORu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a LIFMIORu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech, takže použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal LIFMIOR bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným LIFMIORom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne interakcie pri podávaní LIFMIORu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4 týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky významné farmakodynamické liekové interakcie s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby LIFMIORom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojevej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, parity, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií

v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. LIFMIOR sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným LIFMIORom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov potom, ako matka dostala poslednú dávku LIFMIORu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

Zistilo sa, že etanercept sa vylučuje do materského mlieka po podkožnom podaní. U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Pretože sa imunoglobulíny, tak ako mnohé lieky, môžu vylučovať do materského mlieka, musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečbu LIFMIORom počas dojčenia, berúc do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou
Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka počtosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov (pozri nižšie, Nežiaduce účinky u dospelých). Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických štúdiách u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptickej meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonal infekciu v období, keď dostávali LIFMIOR počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1 – otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesiacov predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali LIFMIOR 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických štúdiách juvenilnej idiopatickej artritídy.

V zdrojoch získaných po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zápalového črevného ochorenia a uveitídy u pacientov s JIA vrátane malého počtu prípadov naznačujúcich pozitívnu odozvu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi

V 48 týždňovej klinickej štúdiu u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Dospelá populácia

Nežiaduce účinky u dospelých

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), alergické reakcie, tvorba autoantitôk, svrbenie a horúčka.

U LIFMIORu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako LIFMIOR, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených LIFMIORom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití LIFMIORu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopenie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálna a periférna demyelinizačná ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití LIFMIORu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických štúdií u dospelých a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10000$	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriálnych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listeria
Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígný melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopénia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktívacie makrofágov) [†]
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotilátok *	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazma- tickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/ anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy
Poruchy nervového systému				Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu transverzálna myelitída (pozri časť 4.4), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho- Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediaštiny				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna a nekrolýza	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

†Prosím, pozri odsek „Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou“ vyššie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických štúdiách liečení LIFMIORom bolo po dobu do približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických štúdiách podobné, aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou liečených LIFMIORom. V klinickej štúdii v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených LIFMIORom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených LIFMIORom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických štúdiách v skupinách 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených LIFMIORom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených LIFMIORom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej LIFMIORom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených LIFMIORom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených LIFMIORom až 48 mesiacov. K týmto patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne LIFMIORom, samostatne metotrexátom alebo LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom boli výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou LIFMIORu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými LIFMIORom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných štúdiách v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených LIFMIORom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, kvazitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených štúdiách so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní LIFMIORu; hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby LIFMIORom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy. (pozri časť 4.4). Liečba LIFMIORom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s LIFMIORom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických štúdií bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR. Miera prispôbená expozícii bola 0,06 prípadov na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejšie hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. U pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA ($\geq 1:40$) vyššie u pacientov liečených LIFMIORom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitívna protilátka proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených LIFMIORom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených LIFMIORom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených LIFMIORom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie LIFMIORom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopenia a aplastická anémia

Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopenie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc

V kontrolovaných klinických skúškach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúškach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou

V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu LIFMIOR plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s LIFMIORom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1000/\text{mm}^3$). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy

V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických štúdií etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických štúdií umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída

V kontrolovaných klinických skúškach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúškach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Pozri Súhrn údajov o bezpečnosti uvedený vyššie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxikita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m^2 s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m^2 podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg LIFMIORu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti LIFMIORu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov so psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov s psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od prírodných väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monoméne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktívacia zabráni TNF-sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteínázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje z troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, štyroch štúdií u dospelých s reumatoidnou artritídou a štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

Bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refrakčnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu (< 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivej dávke) LIFMIORu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe LIFMIORom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe LIFMIORom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo ($p = 0,007$). Od začiatku časti 2 bol priemerný čas vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich LIFMIOR a 28 dní u pacientov

dostávajúci placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na LIFMIOR, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní LIFMIORu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie LIFMIORom (n=103), kombinácie LIFMIOR plus metotrexát (n = 294), alebo monoterapie metotrexátom (n=197) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených LIFMIORom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekármi. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby LIFMIORom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby LIFMIORom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov prerušenia alebo zníženia odporúčanej dávky LIFMIORu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Účinnosť LIFMIORu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definovaná podľa sPGA skóre ≥ 3 , vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali LIFMIOR 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na LIFMIOR ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. týždni		
	LIFMIOR 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA „čistý“ alebo „takmer čistý“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)
Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)		
a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom		

Po 12 týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti LIFMIOR 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov rerandomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi rerandomizovanými na LIFMIOR. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s LIFMIORom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou

Účinnosť LIFMIORu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg LIFMIORu alebo placebo sa podávali subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tejto kontrolovanej štúdie boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa American College of Rheumatology (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených LIFMIORom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: LIFMIOR 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: LIFMIOR 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch, $p < 0,01$ pre LIFMIOR oproti placebo vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

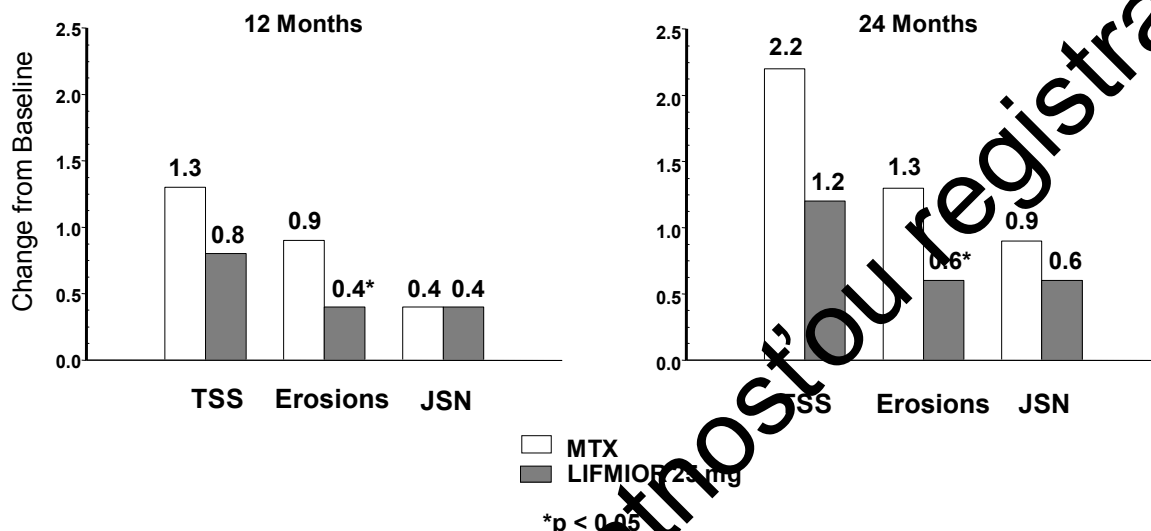
Približne 15 % osôb, ktoré dostávali LIFMIOR dosiahli odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi LIFMIOR sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. LIFMIOR bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (Health Assessment Questionnaire (HAQ), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas štúdie vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených LIFMIORom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

Po prerušení liečby LIFMIORom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby LIFMIORom do 24 mesiacov od prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď ako u pacientov, ktorí LIFMIOR užívajú bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných štúdiách sa u pacientov užívajúcich LIFMIOR bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť LIFMIORu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. LIFMIOR sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa, po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov štúdie a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov bolo pri podávaní LIFMIORu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich štúdiách a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba LIFMIORom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre ostrosti (CSO) a v jeho zložkách, v erozívnom skóre a v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (SZMP). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka LIFMIORu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. LIFMIOR 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v erozívnom skóre, a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a LIFMIORom neboli rozdiely v CSO a SZMP štatisticky signifikantné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie LIFMIORu a metotrexátu u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným LIFMIORom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, priemerná dávka 20 mg) alebo kombináciou LIFMIORu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (v priemere 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochorením modifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou LIFMIORom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie LIFMIORu, metotrexátu a LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n=228)	LIFMIOR (n=223)	LIFMIOR + Metotrexát (n=231)
Odpovede ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
DAS			
Východzie skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre po 52 týždňoch ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisia ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,0	1,1	0,6 ^{†,φ}

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdiu, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.

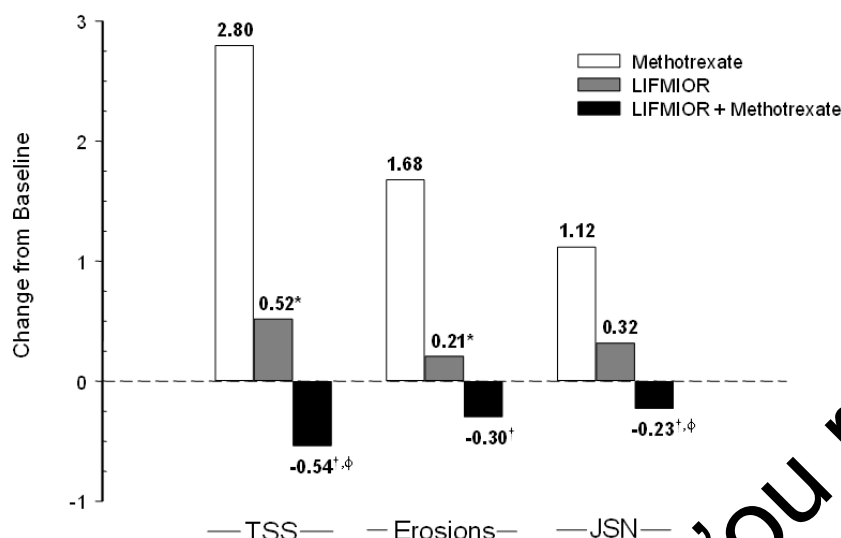
b: Hodnoty DAS sú priemery

c: Remisia je definovaná ako DAS < 1,6

p-hodnoty párových porovnávaní: [†]= p < 0,05 pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti metotrexátu a φ = p < 0,05 pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti LIFMIORu.

V skupine liečenej LIFMIORom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie LIFMIORu, metotrexátu a LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: * = $p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu oproti metotrexátu, [†] = $p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti metotrexátu a $\phi = p < 0,05$ pre porovnanie LIFMIORu + metotrexátu oproti LIFMIORu

Signifikantne lepšie výsledky LIFMIORu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou LIFMIORom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, signifikantné výhody monoterapie LIFMIORom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou, bolo percento pacientov bez progresie (zmena CSO $\leq 0,05$) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej LIFMIORom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným LIFMIORom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %, $p < 0,05$). Rozdiel medzi samotným LIFMIORom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný ($p < 0,05$). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdiu bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg LIFMIORu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdiu 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg LIFMIORu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg LIFMIORu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov LIFMIORu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami.

Dospelí pacienti so psoriázou s plakmi

LIFMIOR sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby alebo ak sa liečba jednou

z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť LIFMIORu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách LIFMIORu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho bola bezpečnosť a účinnosť LIFMIORu hodnotená v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75-% zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg LIFMIORu (n=75) alebo placebo (n=55) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaradovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10 %. LIFMIOR sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok LIFMIORu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou LIFMIORom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečených skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaradovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg LIFMIORu alebo placebo dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti LIFMIOR 50 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg LIFMIORu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti LIFMIOR 50 mg v otvorenej fáze jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej LIFMIORom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 % v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej LIFMIORom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 A 4

Odpoveď (%)	-----Štúdia 2-----					-----Štúdia 3-----			-----Štúdia 4-----		
	Placebo n = 166 týždeň 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 týždeň 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 týždeň 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 24 ^a	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 24 ^a		25 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12		50 mg 1x za týždeň n = 96 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 90 týždeň 24
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	58*	71
DSGA ^b , čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať LIFMIOR 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý číslom 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov trpiacich na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali LIFMIOR boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejme v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia, počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24 zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk (PASI ≥ 150 % referenčnej hodnoty) na čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nebola pozorovaná opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby LIFMIORom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdiu 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa, si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdiu 4 mala skupina liečená LIFMIORom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) (p < 0,0001). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa LIFMIOR podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza klinických údajov neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti LIFMIORu

Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátky a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických štúdiách trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 3 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých štúdiách (až do 3,5 roka), časom vzrastalo podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detekovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

V štúdiu použitia LIFMIORu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával LIFMIOR v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Počty plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulačné dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 mcg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

Dospelí

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivé dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky LIFMIORu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod krivkou (AUC) bola $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l pre LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne (n=21) vs LIFMIOR 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovú skríženej štúdiu s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickú analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pre LIFMIOR 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná neexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika LIFMIORu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná. Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s LIFMIORom sa nepreukázala žiadna dávku limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je LIFMIOR považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenosti a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity LIFMIORu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

LIFMIOR nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myši a potkanov po podaní jednotlivých dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenózne dávke 1000 mg/kg. LIFMIOR nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch aplikovala subkutánna dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC, než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

manitol (E421)

sacharóza

trometamol

Rozpúšťadlo
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalni sa štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný roztok má použiť okamžite. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

LIFMIOR sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. LIFMIOR sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.2.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Injekčná liekovka z číreho skla (4 ml, sklo typu I) s gumovou zátkou, hliníkovým uzáverom a plastovým krytom flip-off. LIFMIOR sa dodáva s naplnenými injekčnými striekačkami. Injekčné striekačky sú zo skla typu I.

Vonkajší obal obsahuje 4 injekčné liekovky LIFMIORu, 4 naplnené injekčné striekačky s vodou na injekciu, 4 ihly, 4 adaptéry a 8 alkoholových tampónov.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

LIFMIOR sa pred použitím rekonštituuje pomocou 1 ml vody na injekciu a podáva sa podkožnou injekciou. Roztok musí byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo častíc. V injekčnej liekovke môže ostať trochu bielej peny, čo je normálne. Ak sa v injekčnej liekovke do 10 minút nerozpustí všetok prášok, LIFMIOR sa nemá použiť. V tomto prípade, začnite znova s novou injekčnou liekovkou.

Podrobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovanej injekčnej liekovky LIFMIORu sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1165/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: {DD. mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Nemecko

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Írsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Veľká Británia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku na trh musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť s príslušnou národnou kompetentnou autoritou v každom členskom štáte finálny edukačný materiál distribuovaný všetkým zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa očakáva predpisovanie lieku, ktorý zahŕňa informácie o správnom a bezpečnom použití naplneného pera a Bezpečnostnú kartu určenú pacientom užívajúcim LIFMIOR.

Edukačný materiál určený zdravotníckym pracovníkom musí obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Školiacu príručku na uľahčenie školenia pacientov o bezpečnom použití naplneného pera
- Demonštračnú pomôcku bez ihly
- Materiál s pokynmi pre pacientov

Bezpečnostná karta pacienta musí obsahovať nasledujúce kľúčové informácie pre pacientov, ktorí sú liečení LIFMIORom:

- Riziko oportúnnych infekcií a tuberkulózy (TB)
- Riziko kongestívneho zlyhania srdca (CHF).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALKY

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT NA VONKAJŠOM OBALE - EU/1/16/1165/002-004

1. NÁZOV LIEKU

LIFMIOR 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
etanercept

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka LIFMIORu obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky LIFMIORu sú:
Prášok: manitol, sacharóza a trometamol.
Rozpúšťadlo: voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

4 injekčné liekovky obsahujúce prášok
4 naplnené injekčné striekačky s 1 ml rozpúšťadla
4 injekčné ihly z nehrdzavejúcej ocele
4 adaptéry injekčnej liekovky
8 alkoholových tampónov

8 injekčných liekoviek obsahujúcich prášok
8 naplnených injekčných striekačiek s 1 ml rozpúšťadla
8 injekčných ihlích z nehrdzavejúcej ocele
8 adaptérov injekčnej liekovky
16 alkoholových tampónov

24 injekčných liekoviek obsahujúcich prášok
24 naplnených injekčných striekačiek s 1 ml rozpúšťadla
24 injekčných ihlích z nehrdzavejúcej ocele
24 adaptérov injekčnej liekovky
48 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Roztok LIFMIORu sa odporúča použiť okamžite po zriedení (maximálne do 6 hodín).

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHOJNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

LIFMIOR 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA OBALE INJEKČNEJ LIEKOVKY – EU/1/16/1165/002-004

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

LIFMIOR 25 mg prášok na injekciu
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA OBALE INJEKČNEJ STRIEKAČKY – EU/1/16/1165/002-004

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre LIFMIOR
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml vody na injekcie

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - (25 mg naplnená striekačka) – EU/1/16/1165/005-007

1. NÁZOV LIEKU

LIFMIOR 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
etanercept

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka LIFMIORu obsahuje 25mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky LIFMIORu sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

4 naplnené injekčné striekačky
4 alkoholové tampóny

8 naplnených injekčných striekačiek
8 alkoholových tampónov

24 naplnených injekčných striekačiek
24 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie

Doporučenie:

Injekciu podajte až keď dosiahne izbovú teplotu (15 až 30 minút potom, ako vyberiete liek z chladničky).

Injekciu podajte pomaly pod uhlom 45° až 90° ku koži.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

LIFMIOR 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA- (25 mg naplnená striekačka) – EU/1/16/1165/005-007

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

LIFMIOR 25 mg injekcia
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

25 mg/0,5ml

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - (50 mg naplnená striekačka) – EU/1/16/1165/008-010

1. NÁZOV LIEKU

LIFMIOR 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
etanercept

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka LIFMIORu obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky LIFMIORu sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2 naplnené injekčné striekačky
2 alkoholové tampóny

4 naplnené injekčné striekačky
4 alkoholové tampóny

12 naplnených injekčných striekačiek
12 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie

Doporučenie:

Injekciu podajte až keď dosiahne izbovú teplotu (15 až 30 minút potom, ako vyberiete liek z chladničky).

Injekciu podajte pomaly pod uhlom 45° až 90° ku koži.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH INJEKCIÍ ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1165/008
EU/1/16/1165/009
EU/1/16/1165/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRŽENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

LIFMIOR 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA – (50 mg naplnená striekačka) – EU/1/16/1165/008-010

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

LIFMIOR 50 mg injekcia
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg/1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - (50 mg naplnené pero) – EU/1/16/1165/011-013

1. NÁZOV LIEKU

LIFMIOR 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere
etanercept

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero LIFMIORu obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky LIFMIORu sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere (MYCLIC)

2 MYCLIC naplnené perá
2 alkoholové tampóny

4 MYCLIC naplnené perá
4 alkoholové tampóny

12 MYCLIC naplnených pier
12 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie.

Doporučenie:

Injekciu podajte až keď dosiahne izbovú teplotu (15 až 30 minút potom, ako vyberiete liek z chladničky).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené perá uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1165/011

EU/1/16/1165/012

EU/1/16/1165/013

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

LEMIOR 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÉ PERO – (50 mg naplnené pero) – EU/1/16/1165/011-013

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

LIFMIOR 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg/1 ml

6. INÉ

MYCLIC naplnené pero

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - (pre pediatrické použitie) – EU/1/16/1165/001

1. NÁZOV LIEKU

LIFMIOR 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie
etanercept

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka LIFMIORu obsahuje 10 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky LIFMIORu sú:
Prášok: manitol, sacharóza a trometamol.
Rozpúšťadlo: voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

4 injekčné liekovky obsahujúce prášok
4 naplnené injekčné striekačky s 1 ml rozpúšťadla
4 injekčné ihly z nehrdzavejúcej ocele
4 adaptéry injekčnej liekovky
8 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožne použitie

10 mg injekčná liekovka je určená pre deti, ktorým sa predpisuje dávka 10 mg alebo menej. Dodržujte pokyny lekára.

Každá injekčná liekovka sa má použiť iba pre jednu dávku pre jedného pacienta a zvyšok roztoku sa má zlikvidovať.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Roztok LIFMIORu sa odporúča použiť okamžite po zriedení (maximálne do 6 hodín).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1165/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

LIFMIOR 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA OBALE INJEKČNEJ LIEKOVKY – (pre pediatrické použitie) – EU/1/16/1165/001

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

LIFMIOR 10 mg prášok na injekciu
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA OBALE INJEKČNEJ STRIEKAČKY- (pre pediatrické použitie) – EU/1/16/1165/001

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre LIFMIOR
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml vody na injekcie

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

LIFMIOR 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok etanercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu (obidve strany) predtým, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj Bezpečnostnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby LIFMIORom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný vám alebo dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľov sú rozdelené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je LIFMIOR a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LIFMIOR
3. Ako používať LIFMIOR
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať LIFMIOR
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu (pozri druhú stranu)

1. Čo je LIFMIOR a na čo sa používa

LIFMIOR je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. LIFMIOR účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) môže byť LIFMIOR použitý pri stredne ťažkej až závažnej **reumatoidnej artritíde**, **psoriatickej artritíde**, pri závažnej **axiálnej spondyloartritídy** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** a pri stredne ťažkej až závažnej **psoriáze** – vo všetkých prípadoch obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa LIFMIOR používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže LIFMIOR spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže LIFMIOR zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže LIFMIOR spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

LIFMIOR sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospelých:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
 - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
 - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemohli používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LIFMIOR

Nepoužívajte LIFMIOR

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie, akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závraty alebo vyrážku, nepodávajte si ďalšie injekcie LIFMIORu a okamžite sa kontaktujte s vaším lekárom.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak máte vy alebo dieťa akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať LIFMIOR, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia, ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závraty alebo vyrážka, nepodávajte si viac LIFMIORu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu LIFMIORom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo vášho dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ak ste vy alebo vaše dieťa prestali používať LIFMIOR.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby LIFMIORom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do Bezpečnostnej karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste niekedy vy alebo vaše dieťa mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete liečbu LIFMIORom. Liečba LIFMIORom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B

u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie LIFMIORu.

- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu LIFMIORom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte radu lekára, ak máte vy alebo dieťa akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie LIFMIORu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď máte vy alebo dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba LIFMIORom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa LIFMIOR musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým ako dostanete LIFMIOR. Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer. Deti a dospelí, ktorí užívajú LIFMIOR môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).
U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako LIFMIOR, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
U niektorých pacientov užívajúcich LIFMIOR sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní LIFMIORu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** LIFMIOR sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** LIFMIOR sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate LIFMIOR.

Deti a dospievajúci

- **Očkovanie:** Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania LIFMIORu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania LIFMIORu. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Zápalové črevné ochorenia (inflammatory bowel disease = IBD): u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) liečených LIFMIORom sa pozorovali prípady IBD. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vášho dieťaťa objavia kŕče alebo bolesť brucha, hnačka, úbytok hmotnosti alebo krv v stolici.

Vo všeobecnosti sa LIFMIOR nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a LIFMIOR

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať LIFMIOR s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

LIFMIOR sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali LIFMIOR počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala LIFMIOR počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali LIFMIOR alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala LIFMIOR počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa. Je dôležité, aby ste lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov informovali o používaní LIFMIORu počas tehotenstva predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie si pozrite v časti 2 „Očkovanie“).

Ženy používajúce LIFMIOR nemajú dojčiť, pretože LIFMIOR sa vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že LIFMIOR ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať LIFMIOR

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok LIFMIORu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania LIFMIORu.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne ako dlho máte používať LIFMIOR a či je potrebná opakovaná liečba. Ak LIFMIOR po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospelých

Vhodná dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospelávajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Lekár vám poskytne podrobný návod na prípravu a odmeranie primeranej dávky pre dieťa.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojennej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak LIFMIOR nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Spôsob podávania

LIFMIOR sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

LIFMIOR sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

LIFMIOR sa musí pred použitím rozpustiť. **Podrobné pokyny na prípravu a podanie LIFMIORu sa nachádzajú v časti 7 „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu“.** Nemiešajte roztok LIFMIORu so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch a v týždni sa má LIFMIOR používať.

Ak použijete viac LIFMIORu, ako máte

Ak ste použili viac LIFMIORu ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Majte vždy pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť LIFMIOR

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať LIFMIOR

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie:

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodajte si viac LIFMIORu. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehltaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na LIFMIOR, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou, alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch.
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, namodralá farba nechtov alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky LIFMIORu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu). Reakcie v mieste podania injekcie (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často). U niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste predchádzajúceho podania injekcie.
- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).
- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet

červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fľiačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápal očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeneových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeneových testov častá).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí): závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčky, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vlákňité bledosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).
- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.
- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospelých sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať LIFMIOR

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Pred prípravou roztoku LIFMIORu môžete LIFMIOR uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. LIFMIOR sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí

z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste LIFMIOR vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má LIFMIOR zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).

Po príprave roztoku LIFMIORu sa odporúča jeho okamžité použitie. Avšak, roztok sa môže použiť do 6 hodín od prípravy, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje častice. Roztok má byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo častíc.

Opatrne odstráňte akýkoľvek roztok LIFMIORu, ktorý nebol použitý do 6 hodín od jeho prípravy.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo LIFMIOR obsahuje

Liečivo LIFMIORu je etanercept. Každá injekčná liekovka LIFMIORu 25 mg obsahuje 25 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú:

Prášok: manitol (E421), sacharóza a trometamol.

Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

Ako vyzerá LIFMIOR a obsah balenia

LIFMIOR 25 mg sa dodáva ako biely prášok a rozpúšťadlo na prípravu roztoku na injekciu (prášok na injekciu). Každé balenie sa skladá zo 4, 8 alebo 24 naplnených liekoviek na jednu dávku, 4, 8 alebo 24 naplnených injekčných striekačiek s vodou na injekciu, 4, 8 alebo 24 ihliel, 4, 8 alebo 24 adaptérov injekčnej liekovky a 8, 16 alebo 48 alkoholových tampónov. Nie všetky balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Veľká Británia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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 633 365 (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

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 GmbH.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 735 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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

7. Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich kapitol:

- a. Úvod
- b. Vybavenie pre injekciu
- c. Príprava dávky LIFMIORu na injekciu
- d. Pridanie rozpúšťadla
- e. Vytiahnutie roztoku LIFMIORu z liekovky
- f. Nasadenie ihly na striekačku
- g. Výber miesta vpichu injekcie
- h. Príprava miesta vpichu injekcie a podanie roztoku LIFMIORu
- i. Likvidácia odpadového materiálu

a. Úvod

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si pripraviť a podať injekciu LIFMIORu. Čítajte, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Vaš lekár alebo zdravotná sestra vás naučia techniku podávania injekcie sebe alebo dieťaťu. Nepokúšajte sa podať injekciu skôr, než si budete istý, že rozumiete tomu, ako pripraviť a podať injekciu.

Táto injekcia sa nesmie miešať s iným liekom.

b. Vybavenie pre injekciu

- Umyte si dôkladne ruky.
- Vyberte si čistú, dobre osvetlenú a rovnú pracovnú plochu.
- Dávkovacia podložka by mala obsahovať nižšie uvedené položky (ak nie, nepoužite ju a konzultujte s lekárom). Použite iba tieto položky. **NEPOUŽITE** inú striekačku.
 - 1 LIFMIOR liekovku
 - 1 Naplnenú injekčnú striekačku obsahujúcu číre bezfarebné rozpúšťadlo (vodu na injekcie)
 - 1 Ihlu
 - 1 Adapter liekovky
 - 2 Bezinfekčné alkoholové tampóny
- Skontrolujte si dobu použiteľnosti na etikete injekčnej liekovky s LIFMIORom i striekačky s vodou na injekciu. Nesmú sa použiť po uvedenom mesiaci a roku.

c. Príprava dávky LIFMIORu na injekciu

- Vyprázdnite obsah zásobníka.
- Odstráňte plastový kryt z liekovky LIFMIORu (pozri Obrázok 1). **Neodstraňujte** sivú zátku alebo hliníkový prstenec okolo hornej časti liekovky.

Obrázok 1

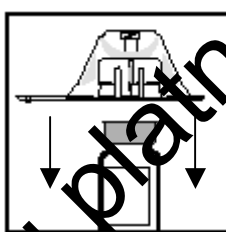


- Použite nový dezinfekčný alkoholový tampón na očistenie sivej zátky na liekovke LIFMIORu. Po očistení sa zátky nedotýkajte rukami, ani nedovoľte, aby sa dotkla iného povrchu.
- Umiestnite liekovku nastojato na čistý, rovný povrch.
- Odstráňte papierovú podložku z balenia adaptéra liekovky.
- Adaptér liekovky, stále v plastovom obale, položte na vrch liekovky LIFMIORu, aký hrot adaptéra liekovky bol v centre krúžku na povrchu zátky liekovky (pozri Obrázok 2).
- Pevne chyt'ite liekovku na hladkom povrchu jednou rukou. Druhou rukou zatlačte **ROVNO DOLE** na balenie adaptéra, kým pocítite, že hrot adaptéra prepichne zátku liekovky a budete **CÍTIŤ A POČUŤ, ŽE KRAJ ADAPTÉRA ZAPADOL NA MIESTO** (pozri Obrázok 3). **NENASADZUJTE** adaptér šikmo (pozri Obrázok 4). Je dôležité, že hrot adaptéra úplne prepichne zátku liekovky.

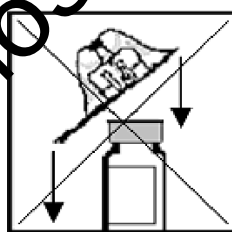
Obrázok 2



Obrázok 3



Obrázok 4

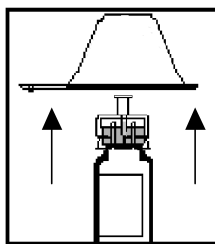


SPRÁVNE

NESPRÁVNE

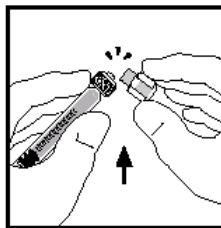
- Odstráňte plastové balenie z adaptéra liekovky, pričom liekovku držte jednou rukou (pozri Obrázok 5).

Obrázok 5



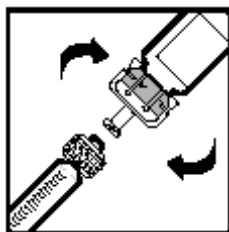
Z hrotu striekačky odstráňte ochranný obal zlomením bielej čiapočky okolo prepichnutia. Vykoná sa to uchopením kraja bielej čiapočky a ohýbaním hrotu nadol a nahor, kým sa nezlomí (pozri Obrázok 6). **NEODSTRAŇUJTE biely okraj, ktorý zostane na striekačke.**

Obrázok 6



- Nepoužite striekačku, ak bola perforácia už zlomená. Začnite odznova s inou dávkovacou podložkou.
- Uchopte sklenenú časť striekačky (nie biely okraj) do jednej ruky a adaptér liekovky (nie liekovku) do druhej ruky. Pripojte striekačku ku adaptéru liekovky nasadením hrotu na otvor a otočením v smere hodinových ručičiek, kým nie je spojenie úplne zabezpečené (pozri Obrázok 7).

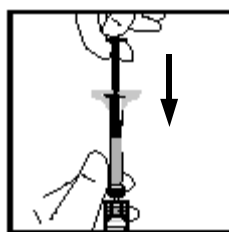
Obrázok 7



d. Pridanie rozpúšťadla

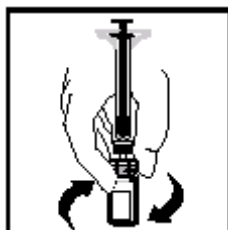
- Držte liekovku nastojato na rovnom povrchu, **VEĽMI POMALY** zatláčajte piest dovnútra, až kým nie je všetko rozpúšťadlo v liekovke. Takto znížite tvorbu peny (veľa bublín) (pozri Obrázok 8).
- Po pridaní rozpúšťadla k LIFMIORu sa môže piest sám pohnúť nahor. Je to v dôsledku tlaku vzduchu a netreba sa preto znepokojovať.

Obrázok 8



Kým je striekačka stále pripojená, jemne niekoľkokrát krúživo pohybujte liekovkou, aby sa rozpustil prášok (pozri Obrázok 9). S injekčnou liekovkou **netraste**. Počkejte, kým sa všetok prášok rozpustí (obyčajne menej ako 10 minút). Roztok má byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo čiastočiek. Trochu bielej peny môže v liekovke zostať – je to normálne. **Nepoužite** LIFMIOR, ak nie je v priebehu 10 minút rozpustený všetok prášok v liekovke. Začnite opäť od začiatku s inou dávkovacou podložkou (pozri Obrázok 9).

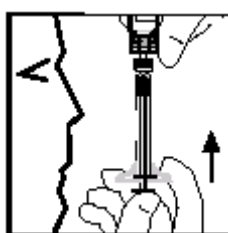
Obrázok 9



e. **Vytiahnutie roztoku LIFMIORu z liekovky**

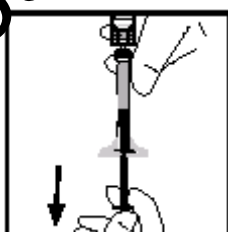
- So striekačkou ešte stále pripojenou ku liekovke a adaptéru liekovky, držte liekovku hore dnom vo výške očí. Zatlačte piest úplne do striekačky (pozri Obrázok 10).

Obrázok 10



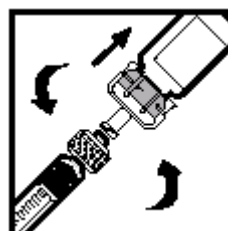
- Potom pomaly ťahajte piest späť, aby ste natiahli tekutinu do injekčnej striekačky (pozri Obrázok 11). Pre dospelých pacientov vytiahnite celý objem. Pre deti natiahnite len také množstvo tekutiny, aké nariadil jeho lekár. Po vytiahnutí LIFMIORu z liekovky môže byť v striekačke malé množstvo vzduchu. Netreba mať obavy, lebo v ďalšom kroku bude vzduch odstránený.

Obrázok 11



- S liekovkou držanou hore nohami odskrutkujte striekačku z adaptéru liekovky otáčaním proti smeru hodinových ručičiek (pozri Obrázok 12).

Obrázok 12



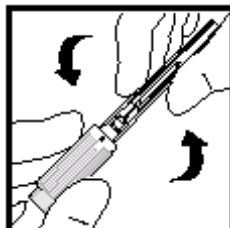
- Položte naplnenú striekačku na čistý, rovný povrch. Uistite sa, že hrot sa ničoho nedotýka. Dajte pozor, aby ste nezatlačili piest.

(Poznámka: Po ukončení týchto jednotlivých krokov môže malé množstvo tekutiny zostať v liekovke. Je to normálne.)

f. Nasadenie ihly na striekačku

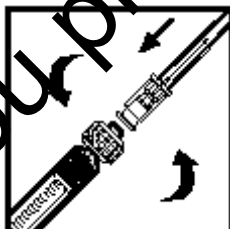
- Ihla je umiestnená v plastovom obale, aby sa zachovala sterilita.
- Za účelom otvorenia plastového obalu držte krátky, široký koniec v jednej ruke. Položte druhú ruku na dlhšiu časť obalu.
- Na otvorenie uzáveru ohýnajete širší koniec nadol a nahor, až kým sa nezlomí (pozri Obrázok 13).

Obrázok 13



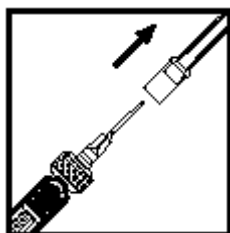
- Po zlomení uzáveru odstráňte krátky, široký koniec plastového obalu.
- Ihla ostane v dlhšej časti obalu.
- Držte ihlu a obal v jednej ruke, zoberte striekačku a nasadte prot striekačky na otvor ihly.
- Pripojte striekačku k ihle otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým nie je úplne zabezpečená (pozri Obrázok 14).

Obrázok 14



- Opatrne odstráňte kryt ihly jeho pevným priamym vytiahnutím z injekčnej striekačky tak, aby ste sa nedotkli ihly, alebo aby ste sa nedotkli ihlou nejakých iných povrchov (pozri Obrázok 15). Dávajte pozor, aby ste kryt počas jeho odstraňovania z ihly neohli alebo neskrútili a zabránili tak poškodeniu ihly.

Obrázok 15



- Držte striekačku nastojato a odstráňte prítomné bubliny vzduchu pomalým zatlačením piestu, až kým nie je vzduch von (pozri Obrázok 16).

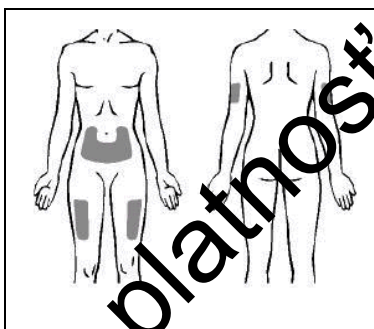
Obrázok 16



g. Výber miesta vpichu injekcie

- Tri odporúčené miesta vpichu pre LIFMIOR zahŕňajú: (1) predná časť stehien; (2) brucho (okrem oblasti 5 cm okolo pupka); a (3) zadná horná časť ramena (pozri Obrázok 17). Ak si LIFMIOR podávate sami, nemali by ste používať zadnú hornú časť ramena.

Obrázok 17



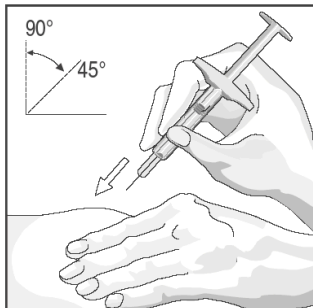
- Pre každú novú injekciu má byť použité iné miesto. Každá nová injekcia má byť podaná najmenej 3 cm od starého miesta. **Nepodávajte** injekciu do oblastí, kde je koža bolestivá, pomliaždená, začervenaná alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. (Môže vám pomôcť, ak si označíte miesto predchádzajúcej injekcie.)
- Ak máte vy alebo dieťa psoriázu, pokúste sa nepodávať injekciu priamo do žiadnych zvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných flakov („psoriatické kožné lézie“).

h. Príprava miesta vpichu injekcie a podanie roztoku LIFMIORu

- Pretrite krátkym pohybom dezinfekčným alkoholovým tampónom miesto vpichu, kam má byť injekčne podaný LIFMIOR. **NEDOTÝKAJTE** sa už tejto oblasti pred podaním injekcie.
- Keď vyčistená oblasť kože uschne, jednou rukou ju chytíte medzi palec a ostatné prsty a držte pevne. S druhou rukou držte striekačku ako ceruzku.

- Rýchlym, krátkym pohybom vpichnete celú ihlu do uchopenej oblasti kože pod uhlom medzi 45° a 90° (pozri Obrázok 18). Praxou postupne nájdete uhol, ktorý vám alebo dieťaťu bude najviac vyhovovať. Dávajte pozor, aby ste ihlu nevpičovali do kože príliš pomaly alebo s veľkou silou.

Obrázok 18



- Keď je ihla úplne vsunutá do kože, uvoľnite pridržiavanú časť kože. Voľnou rukou pridržite striekačku pri jej spodnej časti, aby ste ju stabilizovali. Potom zatlačte pieseť, aby ste **pomaly** a plynulo injikovali celý roztok (pozri Obrázok 19).

Obrázok 19



- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože, aby ste ju držali pod rovnakým uhlom, pod akým bola vpichnutá.
- Na 10 sekúnd priložte vatový tampón na miesto injekcie. Môže sa objaviť slabé krvácanie. **Nemasírujte** si miesto vpichu. Miesto môžete, ale nemusíte obviazať.

i. Likvidácia odpadového materiálu

- Injekčná striekačka a ihly sa nemajú **NIKDY** znovu používať. Ihly a striekačky odstráňte podľa inštrukcií svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

• Ak máte akékoľvek otázky, prosím, porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ktorí sú s LIFMIORom oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

LIFMIOR 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke LIFMIOR 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke etanercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu (obidve strany) predtým, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj Bezpečnostnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby LIFMIORom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo sestru.
- Tento liek bol predpísaný vám alebo dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú rozdelené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je LIFMIOR a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LIFMIOR
3. Ako používať LIFMIOR
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať LIFMIOR
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu (pozri druhú stranu)

1. Čo je LIFMIOR a na čo sa používa

LIFMIOR je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. LIFMIOR účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže LIFMIOR používať pri stredne ťažkej až závažnej reumatoidnej artritíde, psoriatickej artritíde, pri závažnej axiálnej spondyloartritíde vrátane ankylizujúcej spondylitídy a pri stredne ťažkej až závažnej psoriáze – vo všetkých prípadoch opývané vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa LIFMIOR používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže LIFMIOR spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže LIFMIOR zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže LIFMIOR spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

LIFMIOR sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospelých:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
 - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
 - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LIFMIOR

Nepoužívajte LIFMIOR

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závraty alebo vyrážku, nepodávajte si ďalšie injekcie LIFMIORu a okamžite sa kontaktujte s vaším lekárom.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak máte vy alebo dieťa akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať LIFMIOR, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac LIFMIOR a okamžite kontaktujte svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na akýkoľvek väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu LIFMIORom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo vášho dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ak ste vy alebo dieťa prestali používať LIFMIOR.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby LIFMIORom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do Bezpečnostnej karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste niekedy vy alebo vaše dieťa mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete liečbu LIFMIORom. Liečba LIFMIORom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie LIFMIORu.

- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu LIFMIORom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak máte vy alebo dieťa akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie LIFMIORu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď máte vy alebo dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba LIFMIORom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa LIFMIOR musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete LIFMIOR. Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer. Deti a dospelí, ktorí užívajú LIFMIOR môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).
U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako LIFMIOR sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
U niektorých pacientov užívajúcich LIFMIOR sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní LIFMIORu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Latex:** Obal ihly obsahuje latex (suchý prírodný kaučuk). Kontaktujte lekára pred použitím LIFMIORu, ak bude s obalom ihly manipulovať alebo bude LIFMIOR podaný osobe so známou alebo možnou hypersenzitivitou (alergiou) na latex.
- **Alkoholová závislosť:** LIFMIOR sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným používaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** LIFMIOR sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate LIFMIOR.

Deti a dospievajúci

- **Očkovanie:** Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania LIFMIORu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania LIFMIORu. Skôr než vy alebo dieťa dostane akýkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Zápalové črevné ochorenia (inflammatory bowel disease = IBD): u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) liečených LIFMIORom sa pozorovali prípady IBD. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vášho dieťaťa objavia kŕče alebo bolesť brucha, hnačka, úbytok hmotnosti alebo krv v stolici.

Vo všeobecnosti sa LIFMIOR nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a LIFMIOR

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať LIFMIOR s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

LIFMIOR sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali LIFMIOR počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala LIFMIOR počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali LIFMIOR alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala LIFMIOR počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa. Je dôležité, aby ste lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov informovali o používaní LIFMIORu počas tehotenstva predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie si pozrite v časti 2 „Očkovanie“).

Ženy používajúce LIFMIOR nemajú dojčiť, pretože LIFMIOR sa vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že LIFMIOR ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať LIFMIOR

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok LIFMIORu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Naplnená injekčná striekačka je dostupná v dávkach 25 mg a 50 mg.

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak Váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania LIFMIORu.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať LIFMIOR a či je potrebná opakovaná liečba. Ak LIFMIOR po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže

povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospelých

Vhodná dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospelého bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu LIFMIORu (10 mg, 25 mg alebo 50 mg).

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojennej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak LIFMIOR nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob podávania

LIFMIOR sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

LIFMIOR sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Podrobné pokyny na podanie LIFMIORu sa nachádzajú v časti 7, „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu“. Nemiešajte roztok LIFMIORu so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni máte LIFMIOR používať.

Ak použijete viac LIFMIORu, ako máte

Ak ste použili viac LIFMIORu, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), povedzte to vášmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť LIFMIOR

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku. V tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať LIFMIOR

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac LIFMIOR. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehltaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na LIFMIOR, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou alebo horúca, červená, citlivá, bolesťivá oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledej
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, namodralá farba nechtov alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť smrteľné). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Niže sú uvedené známe vedľajšie účinky LIFMIORu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu). Reakcie v mieste podania injekcie (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často). U niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste predchádzajúceho podania injekcie.

- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).

- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí): závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fľacky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápaly očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá).
- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí): závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice – „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbíaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vlákňité belosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).
- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.
- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov); opakovaný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať LIFMIOR

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí naplnenej injekčnej striekačky z chladničky **počkajte približne 15-30 minút, aby sa umožnilo roztoku LIFMIORu v naplnenej injekčnej striekačke dosiahnuť izbovú teplotu.** Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Pred prípravou roztoku LIFMIORu môžete LIFMIOR uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. LIFMIOR sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste LIFMIOR vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má LIFMIOR zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).

Skontrolujte roztok v injekčnej striekačke. Má byť číry alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri LIFMIORe normálny. Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zkalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte svojho lekárnik.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo LIFMIOR obsahuje

25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Liečivo LIFMIORu je etanercept. Každá naplnená injekčná striekačka LIFMIORu 25 mg obsahuje 0,5 ml roztoku, ktorý poskytuje 25 mg etanerceptu.

50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Liečivo LIFMIORu je etanercept. Každá naplnená injekčná striekačka LIFMIORu 50 mg obsahuje 1,0 ml roztoku, ktorý poskytuje 50 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú: sacharóza, chlóríd sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekciu.

Ako vyzerá LIFMIOR a obsah balenia

25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

LIFMIOR sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka obsahujúca číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok na injekciu (injekčný roztok). Každé balenie obsahuje 4, 8 alebo 24 naplnených injekčných striekačiek a 4, 8 alebo 24 alkoholových tampónov. Nie všetky balenia musia byť uvedené na trh.

50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

LIFMIOR sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka obsahujúca číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok na injekciu (injekčný roztok). Každé balenie obsahuje 2, 4 alebo 12 naplnených injekčných striekačiek a 2, 4 alebo 12 alkoholových tampónov. Nie všetky balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgicko

Výrobca:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Veľká Británia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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 744610

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 55 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

7. Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich kapitol:

Úvod

- Krok 1:** Vybavenie pre injekciu
Krok 2: Výber miesta vpichu injekcie
Krok 3: Podanie roztoku LIFMIORu
Krok 4: Likvidácia odpadového materiálu

Úvod

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si pripraviť a podať injekciu LIFMIORu. Čítajte, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár alebo zdravotná sestra vás naučia techniku podávania injekcie sebe alebo dieťaťu. Nepokúšajte sa podať injekciu skôr, než si budete istý, že rozumiete tomu, ako pripraviť a podať injekciu.

Táto injekcia sa nesmie miešať s iným liekom.

Krok 1: Vybavenie pre injekciu

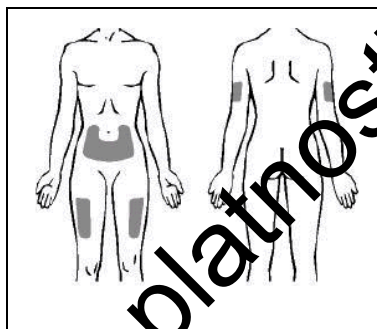
1. Vyberte si čistú, dobre osvetlenú a rovnú pracovnú plochu.
2. Vyberte balenie LIFMIORu obsahujúce naplnené striekačky z chladničky a položte ho na rovnú pracovnú plochu. Chyťte jeden z horných okrajov a stiahnite papierový obal z vrchu a zo strán podložky. Vyberte jednu naplnenú striekačku a jeden alkoholový tampón a položte ich na pracovnú plochu. Netraste naplnenou striekačkou LIFMIORu. Papierový obal znovu natiahnite na podložku a balenie s akoukoľvek zostávajúcou striekačkou uložte naspäť do chladničky. Prosím, pozrite si časť 5 pre inštrukcie ako uchovávať LIFMIOR. Ak máte nejaké otázky ohľadom uchovávania, kontaktujte lekára, zdravotnú sestru alebo lekárničku pre ďalšie inštrukcie.

3. **Mali by ste roztoku LIFMIORu v striekačke nechať 15-30 min, na dosiahnutie izbovej teploty. NEODSTRAŇUJTE** kryt ihly počas dosahovania izbovej teploty. Nezohrievajte LIFMIOR žiadnym spôsobom (napríklad, nezohrievajte ho v mikrovlnnej rúre ani v horúcej vode)
4. Zhromaždite si ďalšie vybavenie potrebné k podaniu injekcie. To zahŕňa alkoholový tampón z balenia LIFMIORu a chumáč vaty alebo gázu.
5. Umyte si ruky mydlom a teplou vodou.
6. Skontrolujte roztok v striekačke. Má byť číry alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri LIFMIORe normálny. Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte vášho lekárnika.

Krok 2: Výber miesta vpichu injekcie

1. Tri odporúčané miesta pre podanie LIFMIORu v naplnenej striekačke zahŕňajú: (1) prednú stranu stehna, (2) brucho, okrem oblasti 5 cm okolo pupka, a (3) zadnú hornú časť ramena (pozri Obrázok 1). Ak si LIFMIOR podávate sami, nemáte používať zadnú hornú časť ramena.

Obrázok 1



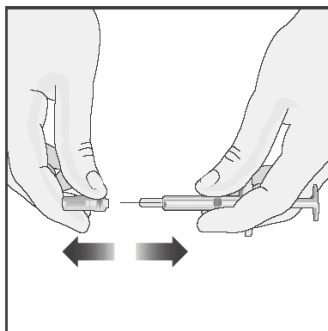
2. Pre každú novú injekciu má byť použité iné miesto. Každá nová injekcia má byť podaná najmenej 3 cm od starého miesta. Nepodávajte injekciu do oblastí, kde je koža bolestivá, pomliaždená, začervenaná alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. (Môže vám pomôcť, ak si označíte miesto predchádzajúcej injekcie.)
3. Ak máte vy alebo dieťa psoriázu, snažte sa nepodať injekciu priamo do vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých škvŕn na koži („psoriatické lézie“).

Krok 3: Podanie roztoku LIFMIORu

1. Pretrite krúživým pohybom dezinfekčným alkoholovým tampónom miesto, kde bude injekčne podaný LIFMIOR. **NEDOTÝKAJTE** sa už tohto miesta pred podaním injekcie.
2. Zoberte naplnenú striekačku z rovnej pracovnej plochy. Odstráňte kryt ihly pevným rovným stiahnutím zo striekačky (pozri Obrázok 2). **Buďte opatrný, aby ste nezohli alebo neskrivili kryt počas odstraňovania, aby ste predišli poškodeniu ihly.**

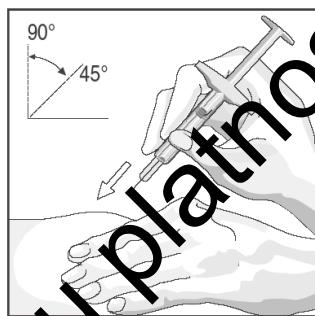
Pri odstraňovaní krytu ihly môže na konci ihly zostať kvapka tekutiny, je to normálne. Nedotýkajte sa ihly a ani ihlou iného povrchu. Nedotýkajte sa a ani nenarazte do piestu. Ak tak urobíte, môžete spôsobiť, že tekutina vytečie.

Obrázok 2



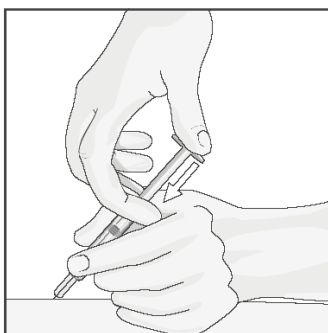
3. Keď očistená oblasť kože uschne, jednou rukou ju chyťte a držte pevne. Druhou rukou držte striekačku ako ceruzku.
4. Rýchlym, krátkym pohybom vpichnete celú ihlu do uchopenej oblasti kože pod uhlom medzi 45° a 90°. Praxou postupne nájdete uhol, ktorý vám alebo dieťaťu bude najviac vyhovovať (pozri Obrázok 3). Dávajte pozor, aby ste ihlu nevपichovali do kože príliš pomaly alebo s veľkou silou.

Obrázok 3



5. Keď je ihla úplne vsunutá do kože, uvoľnite pridržiavanú časť kože. Voľnou rukou pridržite striekačku pri jej spodnej časti, aby ste ju stabilizovali. Potom zatlačte piest, aby ste **pomaly** a plynulo injikovali celý obsah (pozri Obrázok 4).

Obrázok 4



6. Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože, aby ste ju držali pod rovnakým uhlom, pod akým bola zapichnutá. V mieste vpichu môžete pozorovať slabé krvácanie. Na 10 sekúnd pritlačte chumáč vaty alebo gázy na miesto vpichu. Nemasírujte si miesto vpichu. Ak je to potrebné, miesto môžete obviazať.

Krok 4: Likvidácia odpadového materiálu

- Naplnená striekačka je len pre jednorazové podanie. Striekačka a ihla sa nemajú **NIKDY** znovu používať. **NIKDY** nenasadzujte kryt znovu na ihlu. Ihly a striekačky odstráňte podľa inštrukcií svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek otázky, prosím, porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ktorí sú s LIFMIORom oboznámení.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

LIFMIOR 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere etanercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu (obidve strany) predtým, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj Bezpečnostnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby LIFMIORom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo dieťaťu, o ktoré sa staráte. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú zoradené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je LIFMIOR a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LIFMIOR
3. Ako používať LIFMIOR
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať LIFMIOR
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Použitie MYCLIC naplneného pera pri podaní injekcie LIFMIORu (pozri druhú stranu)

1. Čo je LIFMIOR a na čo sa používa

LIFMIOR je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. LIFMIOR účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže LIFMIOR použiť pri stredne ťažkej až závažnej **reumatoidnej artritíde**, **psoriatickej artritíde**, pri závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** a pri stredne ťažkej až závažnej **psoriáze** – vo všetkých prípadoch obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa LIFMIOR používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže LIFMIOR spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže LIFMIOR zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže LIFMIOR spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

LIFMIOR sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospelých:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
 - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
 - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LIFMIOR

Nepoužívajte LIFMIOR:

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závrata alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšie injekcie LIFMIORu a okamžite kontaktujte vášho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať LIFMIOR, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrata alebo vyrážka, nepodávajte si viac LIFMIORu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok alebo sa u vás rozvíja nová infekcia, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu LIFMIORom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ak ste vy alebo dieťa prestali používať LIFMIOR.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby LIFMIORom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do Bezpečnostnej karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste vy alebo dieťa niekedy mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objaví symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár sa má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo dieťa začnete liečbu LIFMIORom. Liečba LIFMIORom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B

u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie LIFMIORu.

- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu LIFMIORom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak vy alebo dieťa máte akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie LIFMIORu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď vy alebo dieťa máte sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba LIFMIORom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa LIFMIOR musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete LIFMIOR. Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer. Deti a dospelí, ktorí užívajú LIFMIOR môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).
U niektorých detských alebo dospelých pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako LIFMIOR sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
U niektorých pacientov užívajúcich LIFMIOR sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Latex:** Klobúčik ihly MYCLIC pera obsahuje latex (suchý prírodný kaučuk). Kontaktujte lekára pred použitím LIFMIORu, ak bude s klobúčikom ihly manipulovať alebo sa bude LIFMIOR podávať osobe so známou alebo podozrivou hypersenzitivitou (alergiou) na latex.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavení nákaze kiahní pri používaní LIFMIORu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** LIFMIOR sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** LIFMIOR sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate LIFMIOR.

Deti a dospelí

- **Očkovanie:** Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania LIFMIORu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania LIFMIORu. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Zápalové črevné ochorenia (inflammatory bowel disease = IBD): u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) liečených LIFMIORom sa pozorovali prípady IBD. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vášho dieťaťa objavia kŕče alebo bolesť brucha, hnačka, úbytok hmotnosti alebo krv v stolici.

Vo všeobecnosti sa LIFMIOR nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a LIFMIOR

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednej dobe užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať LIFMIOR s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

LIFMIOR sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali LIFMIOR počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala LIFMIOR počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali LIFMIOR alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala LIFMIOR počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa. Je dôležité, aby ste lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov informovali o používaní LIFMIORu počas tehotenstva predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie si pozrite v časti 2 „Očkovanie“).

Ženy používajúce LIFMIOR nemajú dojčiť, pretože LIFMIOR sa vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že LIFMIOR ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať LIFMIOR

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok LIFMIORu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predpísali vám 50 mg silu LIFMIORu. 25 mg sila LIFMIORu je dostupná pre dávky 25 mg

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania LIFMIORu.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať LIFMIOR a či je potrebná opakovaná liečba. Ak LIFMIOR po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospelých

Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu LIFMIORu (10 mg, 25 mg alebo 50 mg).

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojennej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak LIFMIOR nemá po 12 týždňoch na stav dieťa žiaden účinok, váš lekár vám môže prikázať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob podávania

LIFMIOR sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

LIFMIOR sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Podrobné pokyny na podanie injekcie LIFMIORu sa nachádzajú v časti 7 „Použitie MYCLIC naplneného pera pri podaní injekcie LIFMIORu“. Roztok LIFMIORu sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni máte LIFMIOR používať.

Ak použijete viac LIFMIORu, ako máte

Ak ste použili viac LIFMIORu, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť LIFMIOR

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať LIFMIOR

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac LIFMIOR. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehltaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na LIFMIOR, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, možno budete vy alebo dieťa potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou, alebo horúca, červená, citlivá (bolestivá) oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, namodralá farba nechty alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Následujúce sú uvedené známe vedľajšie účinky LIFMIORu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu). Reakcie v mieste podania injekcie (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často). U niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste predchádzajúceho podania injekcie.

- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).
- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápal očí; psoriáza (začínajúca alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeneových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeneových testov častá).
- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavičnosti - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým ťužgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité belosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a limfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).
- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.
- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospelých sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať LIFMIOR

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a na MYCLIC naplnenom pere po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí naplneného pera z chladničky **počkajte približne 15-30 minút, aby sa umožnilo roztoku LIFMIORu v naplnenom pere dosiahnuť izbovú teplotu**. Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Pred prípravou roztoku LIFMIORu môžete LIFMIOR uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. LIFMIOR sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste LIFMIOR vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má LIFMIOR zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).

Pohľadom cez priehľadné kontrolné okienko skontrolujte roztok v pere. Roztok má byť šírý alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri LIFMIORe normálny. Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte svojho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo LIFMIOR obsahuje

Liečivo LIFMIORu je etanercept. Každé MYCLIC naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekciu.

Ako vyzerá LIFMIOR a obsah balenia

LIFMIOR sa dodáva ako roztok na injekciu v naplnenom pere (MYCLIC) (injekčný roztok). MYCLIC pero obsahuje šírý, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok na injekciu. Každé balenie obsahuje 2, 4 alebo 12 naplnených pier a 2, 4 alebo 12 alkoholových tampónov. Nie všetky balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Pfizer Europe MA EEIG
Boilevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Veľká Británia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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 41 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 14 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.

Sverige
Pfizer Innovations AB

Tel: +39 06 33 18 21

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

7. Použitie MYCLIC naplneného pera pri podaní injekcie LIFMIORu

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich kapitol:

Úvod

Krok 1: Príprava na injekciu LIFMIORu

Krok 2: Výber miesta podania injekcie

Krok 3: Podanie roztoku LIFMIORu

Krok 4: Likvidácia použitého MYCLIC pera

Úvod

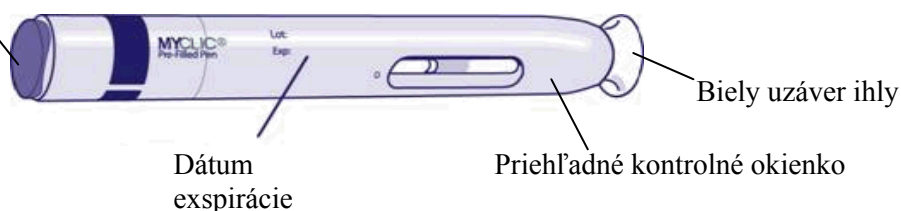
Nasledujúci návod vysvetľuje, ako použiť MYCLIC pero na podanie injekcie LIFMIORu. Čítajte, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa jeho krokov. Váš lekár alebo zdravotná sestra vás naučia ako podať injekciu LIFMIORu. Nepokúšajte sa podať injekciu skôr, než si budete istý, že rozumiete tomu, ako správne použiť MYCLIC pero. Ak máte nejaké otázky o tom ako podať injekciu, opýtajte sa, prosím, vášho lekára alebo zdravotnej sestry.

Táto injekcia sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Obrázok 1

MYCLIC naplnené pero

Zelené spúšťacie tlačidlo



Krok 1: Príprava na injekciu LIFMIORu

1. Vyberte si čistú, dobre osvetlenú a rovnú pracovnú plochu.
2. Zhromaždíte veci, ktoré budete potrebovať na vašu injekciu a uložte ich na vybranú plochu:
 - a) Jedno MYCLIC naplnené pero a jeden alkoholový tampón (vezmite tie z krabice s perami, ktoré uchováвате vo vašej chladničke). Perom netraste.
 - b) Jeden chumáč vaty alebo gázy

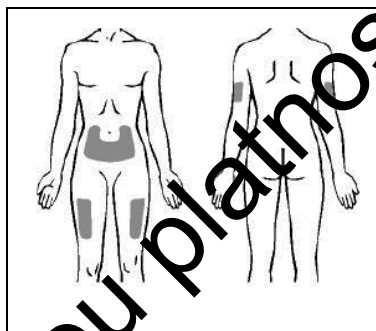
3. **Skontrolujte dátum expirácie (mesiac/rok) na pere.** Ak je tento dátum prekročený, pero nepoužívajte a kontaktujte lekárnika kvôli pomoci.
4. Pohľadom cez priehľadné kontrolné okienko skontrolujte roztok v pere. Roztok má byť číry alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri LIFMIORe normálny. Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte vášho lekárnika.
5. **Nechajte biely uzáver ihly na svojom mieste a počkajte približne 15-30 minút**, aby mohol roztok LIFMIORu v pere dosiahnuť izbovú teplotu. Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. **Vždy uchovávajte pero mimo dohľadu a dosahu detí.**

Počas čakania na to, aby roztok v pere dosiahol izbovú teplotu, si prečítajte Krok 2 (nižšie) a vyberte miesto vpichu injekcie.

Krok 2: Výber miesta vpichu injekcie (pozri obrázok 2)

1. Odporúčané miesto pre podanie injekcie je predná strana stehien. Môžete, ak to upravidňujete, použiť aj oblasť brucha, ale uistite sa, že vyberiete miesto minimálne 5 cm vzdialené od pupka. Ak vám podáva injekciu niekto iný, môže byť tiež použitá zadná horná časť ramena.

Obrázok 2

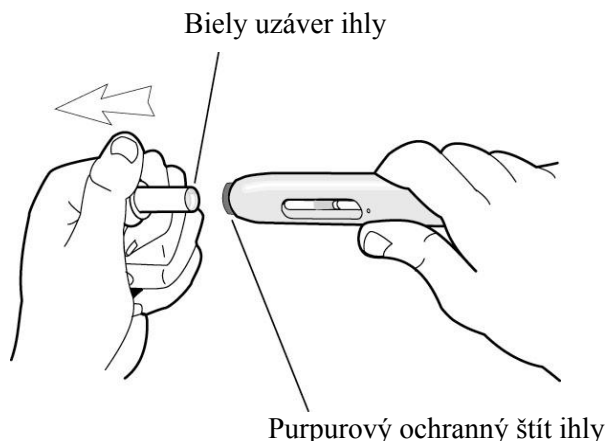


2. Každá nová injekcia sa má podať najmenej 3 cm od miesta, kam ste podali injekciu naposledy. Nepodávajte injekciu do oblastí, kde je koža bolestivá, pomliaždená alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo škvrami. (Môže vám pomôcť, ak si poznačíte miesto predchádzajúcej injekcie.)
3. Ak máte psoriázu, snažte sa nepodať injekciu priamo do vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých skvŕn na koži.

Krok 3: Podanie injekcie s roztokom LIFMIORu

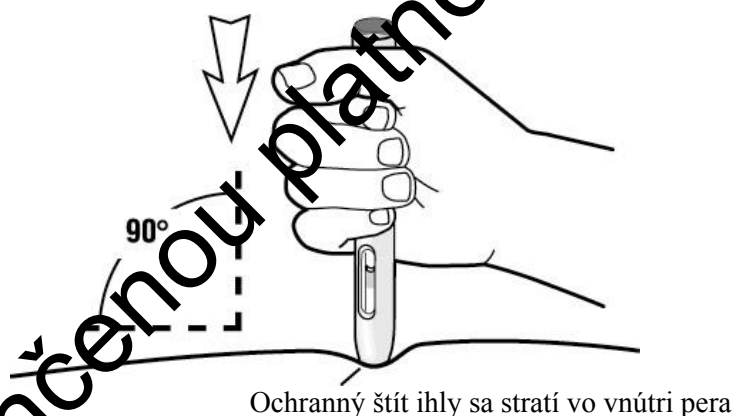
1. Po približne 15-30 minútach čakania počas ktorého sa roztok v pere zohreje na izbovú teplotu, si umyte ruky mydlom a vodou.
2. Vyčistite miesto pre podanie injekcie krúživým pohybom s alkoholovým tampónom a nechajte ho vyschnúť. Už sa tejto oblasti pred podaním injekcie nedotýkajte.
3. Keď je už koža suchá, vezmite pero a odstráňte biely uzáver ihly priamym potiahnutím (pozri obrázok 3). Aby sa predišlo poškodeniu ihly vo vnútri pera, neohýbajte biely uzáver na ihle počas jeho odstraňovania a opätovne ho nenasadzujte. Po odstránení uzáveru ihly uvidíte z konca pera ľahko vyčnievať purpurový ochranný štít ihly. Ak pero spadlo bez uzáveru ihly, nepoužívajte ho.

Obrázok 3



4. Zľahka stisnite kožu okolo miesta podania injekcie medzi palcom a ukazovákom vašej voľnej ruky aby sa umožnilo ľahšie a príjemnejšie podanie injekcie.
5. Držte pero v pravom uhle (90°) k miestu pre podanie injekcie. **Pritlačte otvorený koniec pera pevne nadol oproti koži** tak, aby ochranný štít ihly tlačil úplne nadol do vnútri pera. Na koži bude viditeľná ľahká preliačina (pozri obrázok 4). Pero je možné spustiť len vtedy, keď je štít ihly úplne zasunutý v pere.

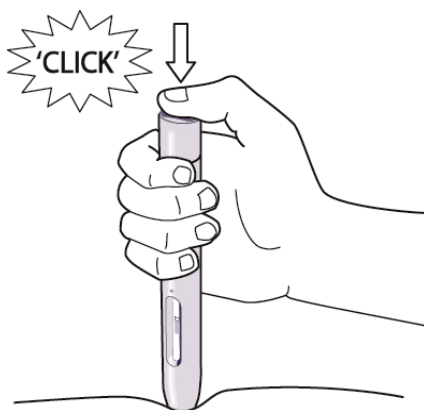
Obrázok 4



6. Zatiaľ čo tlačíte pero **pevne** oproti koži aby ste zabezpečili, aby bol ochranný štít ihly úplne stlačený vo vnútri pera, **stlačte** palcom **stred zeleného tlačidla** na vrchole pera, aby sa spustila injekcia (pozri obrázok 5). Pri stlačení stredu tlačidla budete počuť "klik". **Nadalej pevne držte pero na koži, až pokiaľ nebudete počuť druhý "klik"** alebo 10 sekúnd po prvom "kliku" (počúajte toho, čo sa stane skôr).

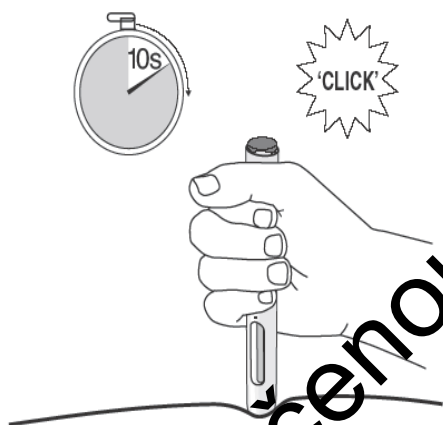
Poznámka – Ak nedokázate spustiť injekciu tak, ako je to opísané, zatlačte pero silnejšie oproti koži a znova stlačte zelené tlačidlo.

Obrázok 5

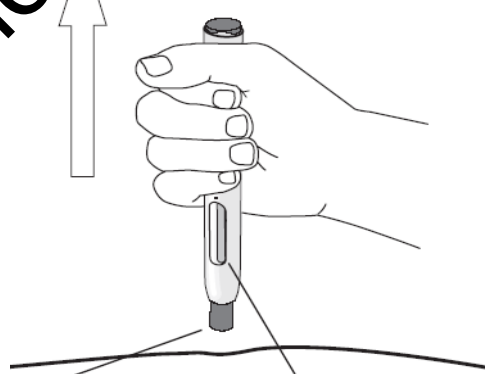


7. Keď budete počuť druhý "klik" (alebo, ak nepočujete druhý "klik", tak po 10 sekundách), vaša injekcia bude ukončená (pozri obrázok 6). Teraz môžete zdvihnúť pero z pokožky (pozri obrázok 7). Ako budete dvíhať pero, purpurový ochranný štít ihly automaticky vystúpi, aby zakryl ihlu.

Obrázok 6



Obrázok 7

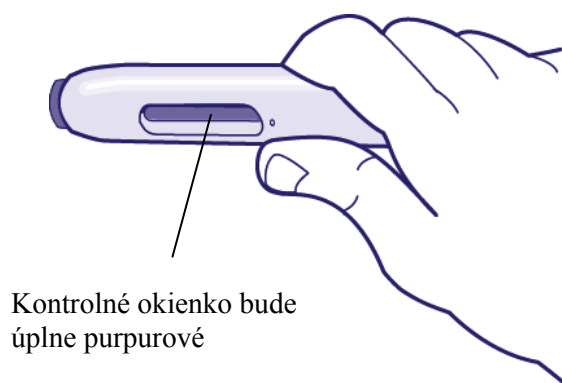


Purpurový ochranný štít
ihly vystúpi, aby zakryl
ihlu

Kontrolné okienko sa
zafarbí na purpurovo

8. Kontrolné okienko pera by teraz malo byť úplne purpurové, čo potvrdzuje, že dávka bola podaná správne (pozri obrázok 8). Ak nie je kontrolné okienko úplne purpurové, kontaktujte vašu zdravotnú sestru alebo lekárника pre radu, pretože je možné, že pero nepodalo injekciu roztoku LIFMIORu úplne. Nepokúšajte sa použiť pero opätovne a nepokúšajte sa použiť iné pero bez súhlasu zdravotnej sestry alebo lekárника.

Obrázok 8



9. Ak si všimnete na mieste podania injekcie krv, pritlačte na miesto podania injekcie na 10 sekúnd chumáč vaty alebo gázy. Netrite miesto podania injekcie.

Krok 4: Likvidácia použitého MYCLIC pera

- Pero sa má použiť iba raz – nemá sa používať opätovne. Zlikvidujte použité pero podľa pokynov vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnik. Nesnažte sa pero znova uzavrieť.

Ak máte akékoľvek otázky, prosím, porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ktorí sú s LIFMIORom oboznámení.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

LIFMIOR 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie etanercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu (obidve strany) predtým, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre Vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj Bezpečnostnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby LIFMIORom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú zoradené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je LIFMIOR a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LIFMIOR
3. Ako používať LIFMIOR
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať LIFMIOR
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu (pozri druhú stranu)

1. Čo je LIFMIOR a na čo sa používa

LIFMIOR je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. LIFMIOR účinkuje zmiernením zápalu, ktorý súvisí s ochorením dieťaťa, o ktoré sa staráte.

LIFMIOR sa predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospelých:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
 - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
- Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na (alebo nemôžu používať) fototerapiu alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LIFMIOR

Nepoužívajte LIFMIOR:

- ak je dieťa vo vašej starostlivosti alergické na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak má dieťa alergické reakcie, akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závraty alebo vyrážka, nepodávajte ďalšie injekcie LIFMIORu a okamžite sa kontaktujte s vaším lekárom.
- ak dieťa má alebo je ohrozené rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak má dieťa akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať LIFMIOR, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, LIFMIOR viac nepodávajte a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa u dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa dieťa chystá na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu dieťaťa LIFMIORom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak malo dieťa v minulosti opakované infekcie alebo trpí diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej návšteve mimo Európy. Ak sa u dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, nášinka alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vášho dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, čo dieťa prestalo používať LIFMIOR.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených LIFMIORom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje vášmu dieťaťu príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby LIFMIORom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do Bezpečnostnej karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či dieťa niekedy malo tuberkulózu alebo či bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vaše dieťa má alebo v minulosti malo hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako sa u vášho dieťaťa začne liečba LIFMIORom. Liečba LIFMIORom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie LIFMIORu.
- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak má dieťa hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu LIFMIORom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak má dieťa akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie LIFMIORu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď má dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal očného nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. váš lekár rozhodne, či je liečba LIFMIORom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak malo dieťa v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa LIFMIOR musí používať s opatnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak má dieťa alebo niekedy malo lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostalo LIFMIOR. Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer.

Deti a dospelí, ktorí užívajú LIFMIOR môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).

U niektorých detských alebo dospelých pacientov, ktorí dostávali LIFMIOR alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako LIFMIOR sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.

U niektorých pacientov užívajúcich LIFMIOR sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.

- **Kiahne:** Ak je dieťa vystavené nákaze kiahní pri používaní LIFMIORu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** LIFMIOR sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak dieťa malo v minulosti problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** LIFMIOR sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak dieťa vo vašej starostlivosti má Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, že dieťa má cukrovku alebo užíva lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či dieťa potrebuje menej antidiabetických liekov, pokiaľ používa LIFMIOR.

Deti a dospelajúci

- **Očkovanie:** Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania LIFMIORu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania LIFMIORu. Skôr než dostane dieťa akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.
- **Zápalové črevné ochorenia (inflammatory bowel disease = IBD):** u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) liečených LIFMIORom sa pozorovali prípady IBD. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vášho dieťaťa objaví kŕče alebo bolesť brucha, hnačka, úbytok hmotnosti alebo krv v stolici.

Vo všeobecnosti sa LIFMIOR nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a LIFMIOR

Ak teraz dieťa užíva alebo v poslednej dobe užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré nepredpísal lekár dieťaťa, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Dieťa nemá používať LIFMIOR s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

LIFMIOR sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dočítate, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali LIFMIOR počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala LIFMIOR počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali LIFMIOR alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala LIFMIOR počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa. Je dôležité, aby ste lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov informovali o používaní LIFMIORu počas tehotenstva predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie si pozrite v časti 2 „Očkovanie“).

Ženy používajúce LIFMIOR nemajú dojčiť, pretože LIFMIOR sa vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že LIFMIOR ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať LIFMIOR

Použitie u detí a dospelých

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok LIFMIORu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vhodná dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospelávajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Lekár vám poskytne podrobný návod na prípravu a odmeranie primeranej dávky pre dieťa.

10 mg injekčná liekovka je určená pre deti, ktorým sa predpisuje dávka 10 mg alebo menej. Každá injekčná liekovka sa má použiť iba pre jednu dávku pre jedného pacienta a zvyšok roztoku sa má zlikvidovať.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojennej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg LIFMIORu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak LIFMIOR nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Spôsob podávania

LIFMIOR sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

LIFMIOR sa môže používať spolu s jedlom alebo nápojmi alebo bez nich.

Prášok sa musí pred použitím rozpustiť. **Podrobné pokyny na prípravu a podanie LIFMIORu sa nachádzajú v časti 7 „Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu“.** Roztok LIFMIORu nemiešajte so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni sa má LIFMIOR používať.

Ak použijete viac LIFMIORu, ako máte

Ak ste použili viac LIFMIORu, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť LIFMIOR

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ sa ďalšia dávka nemá podať nasledujúci deň, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní

lieku v obvyklé dni. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň podania nasledujúcej injekcie, nepodávajte dieťaťu dvojnásobnú dávku (2 dávky v ten istý deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať LIFMIOR

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane dieťaťu čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte dieťaťu viac LIFMIOR. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehltaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fľaky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ak má dieťa ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov, on/ona môže mať alergickú reakciu na LIFMIOR, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, namodralá farba nechtov alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miestavýskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte s dieťaťom pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky LIFMIORu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu). Reakcie v mieste podania injekcie (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často). U niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste predchádzajúceho podania injekcie.
- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).
- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómu), lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fľaky červenej alebo bledšej kože, ktoré často svrbia); zápaly očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá).
- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí):
závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; vzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbivá červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).
- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.
- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospelých sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať LIFMIOR

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Pred prípravou roztoku LIFMIORu môžete LIFMIOR uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. LIFMIOR sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste LIFMIOR vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má LIFMIOR zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky). Tento dátum expirácie nesmie prekročiť dátum expirácie uvedený na vonkajšom obale.

Po príprave roztoku LIFMIORu sa odporúča okamžité použitie. Avšak, roztok sa môže použiť po dobu 6 hodín, keď je uchovávaný pri teplote do 25 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje častice. Roztok musí byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez mŕtvičiek, vločiek alebo častíc.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo LIFMIOR obsahuje

Liečivo LIFMIORu je etanercept. Každá injekčná liekovka LIFMIORu 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie obsahuje 10 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú:

Prášok: manitol (E421), sacharóza a trometamol.

Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

Ako vyzerá LIFMIOR a obsah balenia

LIFMIOR 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie sa dodáva ako biely prášok s rozpúšťadlom na prípravu injekčného roztoku (prášok na injekciu). Každé balenie obsahuje 4 injekčné liekovky na jednu dávku, 4 naplnené injekčné striekačky s vodou na injekciu, 4 ihly, 4 adaptéry na injekčnú liekovku a 8 alkoholových tampónov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Veľká Británia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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: +356 21 44610

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.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

7. Pokyny na prípravu a podanie injekcie LIFMIORu

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich kapitol:

- a. Úvod
- b. Vybavenie pre injekciu
- c. Príprava dávky LIFMIORu na injekciu
- d. Pridanie rozpúšťadla
- e. Natiahnutie roztoku LIFMIORu z injekčnej liekovky
- f. Nasadenie ihly na injekčnú striekačku
- g. Výber miesta podania
- h. Príprava miesta podania a podanie roztoku LIFMIORu
- i. Likvidácia odpadového materiálu

a. Úvod

Nasledujúce pokyny vysvetľuje, ako si pripraviť a podať injekciu LIFMIORu. Čítajte, prosím, tieto pokyny pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Detský lekár alebo zdravotná sestra dieťaťa vás naučia technike podávania injekcie a množstvo, ktoré sa má podať dieťaťu. Nepokúšajte sa podať injekciu dieťaťu skôr, než si budete istý, že rozumiete tomu, ako pripraviť a podať injekciu.

Táto injekcia sa nesmie miešať v tej istej injekčnej striekačke alebo injekčnej liekovke s iným liekom. Pozri časť 5 pre pokyny na uchovávanie LIFMIORu.

b. Vybavenie pre injekciu

- Starostlivo si umyte ruky.
- Nájdite si čistú, dobre osvetlenú, rovnú pracovnú plochu.

- Balenie s dávkou má obsahovať dole uvedené zložky (ak ich nemá, nepoužívajte ho a poraďte sa s lekárnikom). Používajte iba zložky, ktoré sú tu uvedené. **NEPOUŽÍVAJTE** žiadnu inú injekčnú striekačku.

1 injekčná liekovka LIFMIORu

Inaplnená injekčná striekačka naplnená čírym bezfarebným rozpúšťadlom (voda na injekciu)

1 ihla

1 adaptér na injekčnú liekovku

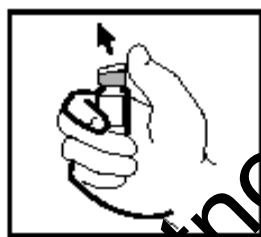
2 alkoholové tampóny

- Skontrolujte čas použiteľnosti lieku na štítku injekčnej liekovky a injekčnej striekačky. Po uplynutí mesiaca a roka uvedených na obale sa nesmie použiť.

c. **Príprava dávky LIFMIORu na injekciu**

- Vyberte injekčnú liekovku LIFMIORu z podložky
- Odstráňte ružový kryt z plastické hmoty z liekovky LIFMIORu. **NEODSTRÁŇUJTE** svoju zátku ani hliníkový uzáver z hornej časti liekovky (pozri obrázok 1).

Obrázok 1

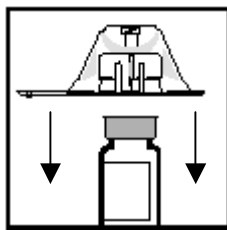


- Použite nový alkoholový tampón na očistenie svojej zátky injekčnej liekovky LIFMIORu. Po očistení sa už nedotýkajte zátky rukami ani ničím iným.
- Postavte liekovku na čistý rovný povrch hladom nahor.
- Odstráňte papier zo zadnej časti balenia adaptéru.
- Položte adaptér liekovky, stále ešte v plastovom obalu, na hornú časť liekovky LIFMIORu tak, aby hrot adaptéru liekovky smeroval do stredu zvýšeného kruhu na hornej časti zátky liekovky (pozri obrázok 2).
- Jednou rukou držte liekovku pevne na pracovnej ploche. Druhou rukou **SILNE TLAČTE DOLE** na obal adaptéru až pocítite, ako hrot adaptéru preniká zátkou liekovky a **POCÍTITE A POČUJETE, AKO DO NEJ ADAPTÉR UROBIL OTVOR** (pozri obrázok 4). **NETLAČTE** adaptér dole pod akýmkoľvek uhlom (pozri obrázok 4). Je dôležité, aby hrot adaptéru úplne prenikol zátkou liekovky.

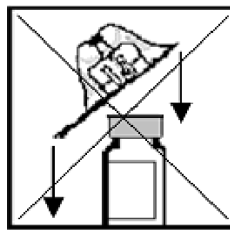
Obrázok 2



Obrázok 3



Obrázok 4

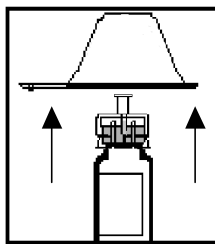


SPRÁVNE

NESPRÁVNE

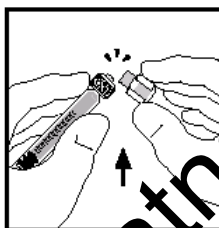
- Jednou rukou držte liekovku, druhou odstráňte plastový obal z adaptéru liekovky (pozri obrázok 5).

Obrázok 5



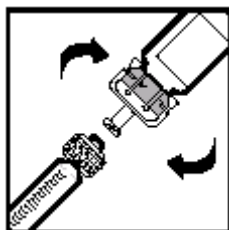
- Odstráňte ochranný kryt zo špičky injekčnej striekačky odlomením bielej krytky v mieste perforácie. Urobte to držaním prstenca bieleho krytu jednou rukou a pevným uchopením konca bieleho krytu druhou rukou a ich striedavým ohýbaním dole a hore až do jeho odlomenia (pozri obrázok 6). **NEODSTRÁŇUJTE biely prstenec, ktorý ostáva na injekčnej striekačke.**

Obrázok 6



- Nepoužívajte striekačku, ktorá už mala odlomenú perforáciu medzi špičkou a prstencom, začnete znovu s iným dávkovacím balením.
- Držte sklenené telo injekčnej striekačky (nie biely prstenec) jednou rukou, adaptér liekovky (nie liekovku) druhou rukou a spojte striekačku s adaptérom vložením hrotu do otvoru a otáčaním v smere hodinových ručičiek až do úplného zaistenia (pozri obrázok 7).

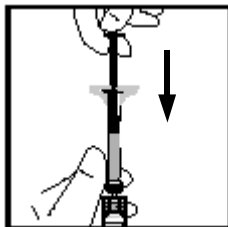
Obrázok 7



d. Pridanie rozpúšťadla

- Kým držíte liekovku hrdlom nahor na pracovnej ploche, **VEĽMI POMALY** tlačte piestom, až bude celé rozpúšťadlo v liekovke. Týmto spôsobom sa zamedzí vzniku peny (množstvo vzduchových bubliniek) v roztoku (pozri obrázok 8).
- Ako náhle je rozpúšťadlo v liekovke LIFMIORu, piest sa môže samovoľne zdvihnúť. Je to dôsledok tlaku vzduchu, čo nie je dôvodom k obavám.

Obrázok 8



- So striekačkou stále spojenou s liekovkou, rozpúšťajte prášok niekoľkými jemnými krúživými pohybmi (pozri obrázok 9). **NETRASTE** s liekovkou. Počkajte, až sa rozpustí všetok prášok (obvykle menej ako 10 minút). Vzniknutý roztok má byť číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo častíc. V liekovke môže zostať biela pena – je to bežné. **NEPOUŽÍVAJTE** LIFMIOR, ak sa všetok prášok do 10 minút nerozpustil. Začnete znovu s iným balením.

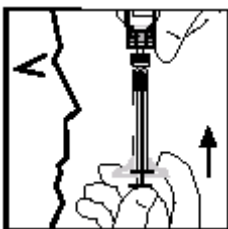
Obrázok 9



e. Natiahnutie roztoku LIFMIORu z injekčnej liekovky

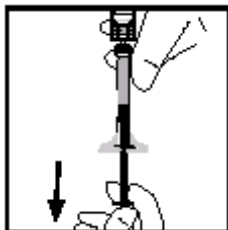
- Váš lekár alebo zdravotní sestra vás poučia o správnom množstve roztoku, ktoré sa musí natiahnuť z liekovky. Pokiaľ vám lekár nedal tieto pokyny, prosím, kontaktujte ho.
- So striekačkou stále spojenou s liekovkou a adaptérom, držte liekovku dnom hore vo výške očí. Úplne stlačte piest smerom do liekovky (pozri obrázok 10).

Obrázok 10



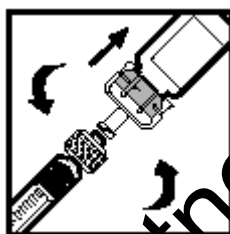
- Potom pomaly ťahajte piest naspäť a naťahujte roztok do injekčnej striekačky (pozri obrázok 11). Do injekčnej striekačky natiahne iba časť roztoku podľa pokynov detského lekára. Po natiahnutí roztoku z liekovky môžete mať v striekačke nejaký vzduch. Neznepokojujte sa tým, odstránite ho v nasledujúcom kroku.

Obrázok 11



- Držte liekovku v zvislej polohe a odšrubujte striekačku od adaptéra liekovky otácaním proti smeru hodinových ručičiek (pozri obrázok 12).

Obrázok 12

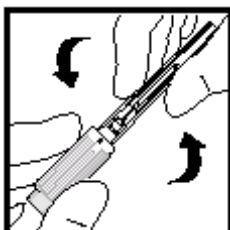


- Položte naplnenú injekčnú striekačku na čistú rovinnú pracovnú plochu. Dávajte pozor, aby sa špička ničoho nedotkla. Dbajte na to, aby sa pritom nestlačili piest.

f. Nasadenie ihly na injekčnú striekačku

- Ihla je zabalená v plastovom obalu, aby bola sterilná.
- Pri otváraní plastového obalu uchopte jeho krátky široký koniec do jednej ruky. Druhou rukou chýťte jeho dlhšiu časť.
- Ohýbaním väčšieho konca smerom hore a dole ulomte poistku (pozri obrázok 13)

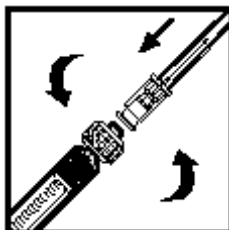
Obrázok 13



- Po odlomení poistky odstráňte krátky široký koniec plastového obalu.
- Ihla zostane v ďalšej časti obalu.
- Držte obal s ihlou v jednej ruke, druhou rukou uchopte striekačku a vložte jej hrot do otvoru ihly.

- Spojte striekačku s ihlou otáčaním v smeru hodinových ručičiek až do úplného zaistenia (pozri obrázok 14).

Obrázok 14



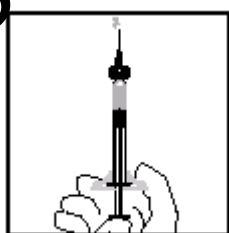
- Opatrne odstráňte plastový kryt rovným ťahom smerom od ihly. Dbajte pritom na to, aby ste sa ihlou ničoho nedotkli (pozri obrázok 15). Dajte pozor, aby ste nepoškodili injekčnú ihlu ohnutím alebo pokrivením krytu pri jeho odstraňovaní.

Obrázok 15



- Držte striekačku ihlou smerom hore. Vytlačte vzduchové bubliny pomalým stláčaním piestu, až je všetok vzduch odstránený (pozri obrázok 16).

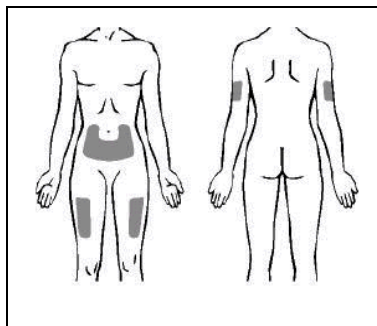
Obrázok 16



g. **Výber miesta podania injekcie**

- Odporúčené sú tri miesta vpichu pre LIFMIOR: (1) predná časť stehien; (2) brucho (okrem oblasti 5 cm okolo pupka); a (3) zadná horná časť ramena (pozri Obrázok 17). Ak si LIFMIOR podávate sami, nemali by ste používať zadnú hornú časť ramena.

Obrázok 17

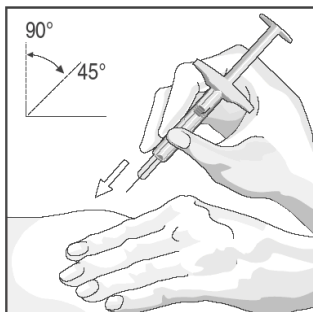


- Pre každú novú injekciu má byť použité iné miesto. Každá nová injekcia má byť podaná najmenej 3 cm od starého miesta. **Nepodávajte** injekciu do oblastí, kde je koža bolestivá, pomliaždená, začervenaná alebo tvrdá. Vyhýbajte sa oblastiam s jazvami alebo striami. (Môže vám pomôcť, ak si označíte miesto predchádzajúcej injekcie).
- Ak má dieťa psoriázu, pokúste sa nepodávať injekciu priamo do žiadnych zvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných flákov („psoriatické kožné lézie“).

h. **Príprava miesta podania injekcie a podanie rozoku LIFMIORu**

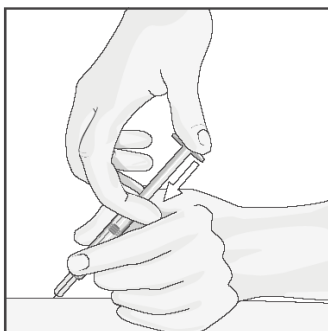
- Pretrite krúživým pohybom s novým dezinfekčným alkoholovým tampónom miesto vpichu, kam má byť injekčne podaný LIFMIOR. **NEPOUŽÍVAJTE** sa už tejto oblasti pred podaním injekcie.
- Keď očistená oblasť kože uschnie, jednou rukou ju chyťte medzi palec a ostatné prsty a držte pevne. S druhou rukou držte striekačku ako ceruzku.
- Rýchlym, krátkym pohybom vpichnete celú ihlu do uchopenej oblasti kože pod uhlom medzi 45° a 90° (pozri Obrázok 18). Praxou postupne nájdete uhol, ktorý bude dieťaťu najviac vyhovovať. Dávajte pozor, aby ste ihlu nevpičovali do kože príliš pomaly alebo s veľkou silou.

Obrázok 18



- Keď je ihla úplne vsunutá do kože, uvoľnite pridržiavanú časť kože. Voľnou rukou pridržite striekačku pri jej spodnej časti, aby ste ju stabilizovali. Potom zatlačte piest, aby ste **pomaly** a plynulo injikovali celý roztok (pozri Obrázok 19).

Obrázok 19



- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože, aby ste ju držali pod rovnakým uhlom, pod akým bola zapichnutá.
- Na 10 sekúnd pritlačte vatový tampón na miesto injekcie. Môže sa objaviť slabé krvácanie. **Nemasírujte** si miesto vpichu. Miesto môžete, ale nemusíte obviazať.

i. Likvidácia odpadového materiálu

- Injekčná striekačka a ihly sa nemajú **NIKDY** znovu používať. Ihly a striekačky odstráňte podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek otázky, prosím, porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ktorí sú s LIFMIORom oboznámení.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie